UNIVERSITE DE REIMS

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Année 1970 N° 13

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'état)
par

MATTEÏ Bernadette

née le 14 mars 1933 à REIMS (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 24 JUIN 1970

TRAITEMENT DE CERTAINS ASTHMES SEVERES PAR UN AGENT ALKYLANT : LE CHLORAMBUCIL

(Expérience de 5 années portant sur 32 cas)

Président J. M. DUBOIS DE MONTREYNAUD
Professeur

UNIVERSITE DE REIMS

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Année 1970 N° 13

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'état)
par

MATTEÏ Bernadette

née le 14 mars 1933 à REIMS (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 24 JUIN 1970

TRAITEMENT DE CERTAINS ASTHMES SEVERES PAR UN AGENT ALKYLANT : LE CHLORAMBUCIL

(Expérience de 5 années portant sur 32 cas)

Président J. M. DUBOIS DE MONTREYNAUD
Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Directeur honoraire de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de REIMS
..... M. R. FRANQUET

Doyen honoraire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de REIMS
..... M. L. VILDE

Professeurs honoraires.....MM.A.JACQUINET, M.LEULIER, R.LEFEVRE

DOYEN : M. H. EZES

ASSESSEUR : M. J. LE MEN

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.

M. AUROUSSEAU	Pharmacodynamie
J. BASTIEN	Clinique Chirurgicale
J. BOREL	Biochimie médicale
G. DROPSY	Bactériologie-Parasito Virologie
J.M. DUBOIS DE MONTREYNAUD	Pathologie expérimentale
H. EZES	Clinique obstétricale
M. FANDRE	Clinique de pédiatrie et de puériculture
J. GARDENT	Chimie organique
H. GEOFFROY	Pathologie médicale
J. LE MEN	Pharmacie chimique
J. LEVY	Pharmacie galénique
N.....	Pathologie chirurgicale
P. QUEREUX	Anatomie
M. QUIRIN	Matière médicale
J. VALEYRE	Biophysique médicale
L. VILDE	Clinique médicale
D. ZAGURY	Histologie-embryologie

PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM.

T. CAULET ..... Anatomie pathologique

R. NATAF ..... Ophtalmologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

G. BOFFA ..... Biochimie médicale

H. CHOISY ..... Pharmacologie

R. DOURIS ..... Physique

J. DUCHENNE ..... Microbiologie

P. GAUGE ..... Physiologie

Y. GERARD ..... Chirurgie générale

G. PETIT-MAIRE ..... Hygiène, médecine préventive et médecine du travail

J. RISTELHUEBER ..... Thérapeutique

PROFESSEURS CHARGES DE COURS A TITRE PERMANENT

MM.

M. JACQUET ..... Anatomie pathologique

R. LARDENNOIS ..... Pathologie chirurgicale

MAITRES DE CONFERENCE AGREGES

MM.

J.J. ADNET ..... Anatomie pathologique

A. BAJOLET ..... Cardiologie

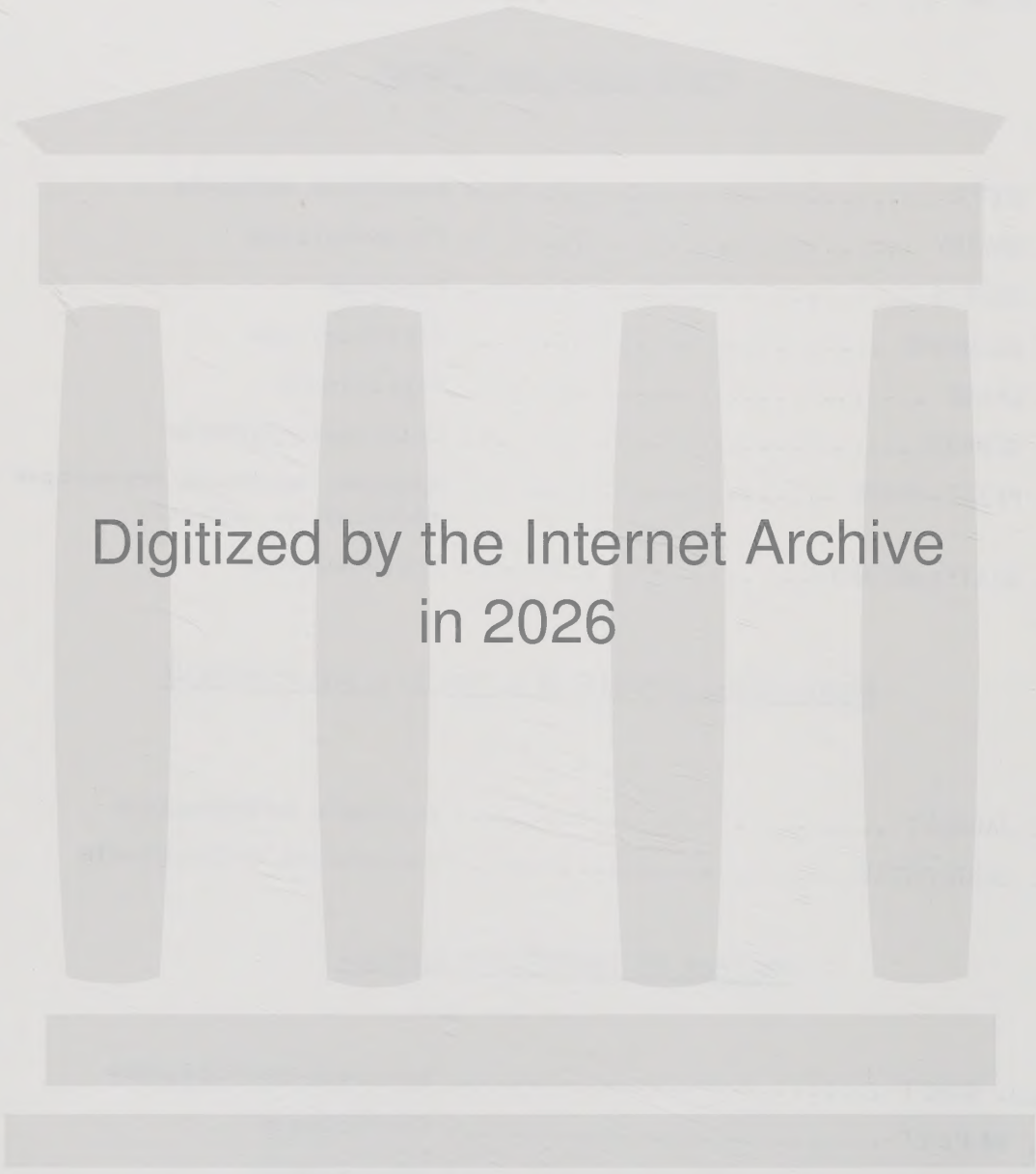
J. BOY ..... Hématologie

A. CATTAN ..... Cancérologie

J. CLAUDE ..... Toxicologie

R. COFFIN ..... Pédiatrie

P. COUDOUX ..... Médecine générale


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542728_0022

MAITRES DE CONFERENCE AGREGES (suite)

MM.

M. DUFOUR ..... Médecine générale

J. GOUGEON ..... Médecine générale

F. GUYOT ..... Neuro-chirurgie

M. HARDEL ..... Cardiologie

G. LEDOUBLE ..... Chimie minérale

M. LEUTENEGGER ..... Médecine générale

J. MORICE ..... Neuro-Psychiatrie

Mlle L. OLIVIER ..... Pharmacie galénique

S. PAROT ..... Physiologie

G. PASCALIS ..... Neuro-Psychiatrie

F. PENNAFORTE ..... Pédiatrie

M. RANDOUX ..... Chimie biologique

Mlle J. RENDOING ..... Anesthésiologie

J. RIVES ..... Chirurgie générale

M. SEGAL ..... Electroradiologie

Secrétaire de la Faculté ..... R. DOHAIN

Bibliothécaire ..... Mme J. PITHOIS

A mes maîtres hospitaliers :

Messieurs : R. CALLAY (in memoriam)

M. FANDRE

A. JACQUINET

A. PERRIN

A Messieurs les professeurs H. CHOISY, J. GOUGEON et M. HARDEL qui ont accepté de constituer mon jury.

A Monsieur le professeur J. M. DUBOIS DE MONTREYNAUD, Chef du service de pneumophtisiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Reims et à Monsieur le Docteur S. KOCHMAN, Chef de Clinique-Assistant, qui m'ont apporté leur aide et leur confiance

A mon mari,

A mes enfants,

A mes parents et amis.

TRAITEMENT DE CERTAINS ASTHMES SEVERES PAR UNE AGENT ALKYLANT :

LE CHLORAMBUCIL

(expérience de 5 années portant sur 32 cas)

INTRODUCTION

-:-:-

Notre expérience du traitement de certains asthmes sévères par un agent alkylant, le chlorambucil, datant actuellement de 5 ans, nous avons pensé qu'il était intéressant, compte-tenu d'un assez long recul pour certaines observations de rapporter nos résultats détaillés.

Nous définirons ce que nous entendons par l'asthme bactérien, qui a représenté pour nous l'indication majeure du traitement dit immuno-dépresseur.

Nous montrerons comment grâce à ce traitement, on peut arrêter l'évolution d'un asthme sévère, qui n'est influencée habituellement que par les médications corticoïdes.

Mais notre expérience ne s'est pas limitée aux asthmes bactériens et nous tâcherons de préciser les indications essentielles du traitement immuno-dépresseur dans les divers types d'asthmes.

Enfin, nous comparerons avec ceux qui ont été obtenus par d'autres auteurs, soit dans le traitement de l'asthme, soit dans le traitement d'affections diverses qui ont en commun la cortico-dépendance.

Nous essaierons de préciser les modes d'action du traitement que nous avons utilisé.

CLASSIFICATION DE L'ASTHME

Afin qu'il n'y ait pas d'ambiguïté, plaçons l'asthme bactérien dans le cadre des différents types d'asthmes.

L'asthme allergique commun est l'asthme au pollens, aux poussières de maison et aux plumes de literie, aux poils d'animaux divers pour ne citer que quelques exemples.

Le trouble est dû à une réaction d'hypersensibilité immédiate, dite de type I de COOMBS (11), caractérisée par la présence d'un anticorps circulant et la libération de substances pharmacologiquement actives lors du conflit antigène-anticorps.

Les anticorps sont appelés réagines, ce sont des immuno-globulines du type I g E.

Le diagnostic est orienté par les tests cutanés, on pourrait utiliser le test de transformation lymphoblastique, TTL, dont nous parlerons à propos d'autres asthmes mais ce n'est pas ici l'indication majeure. Le diagnostic doit être confirmé par des aérosols-tests qui permettent de fixer la dose liminaire de pneumallergènes susceptible d'entraîner une réaction bronchique.

L'asthme semi-retardé comprend les asthmes aux moisissures et peut-être au candida albicans et également des asthmes d'un type particulier, au Thermopolyspora polyspora, décrits par Pepys (48) ou aux excréments aviaires décrits par Reed (50), les uns et les autres ayant été étudiés en France par Molina, certains asthmes professionnels chez les travailleurs du cisal, du café, de la canne à sucre, etc...

C'est l'hypersensibilité du type III de COOMBS, (11), liée à la présence de réagines et de précipitines sériques.

Le diagnostic est orienté par les tests cutanés dans certains cas, par l'immuno-électrophorèse dans d'autres ; les aérosols-tests avec réponse semi-retardée ou l'histoire clinique elle-même permettant selon les cas de mieux préciser le diagnostic.

L'asthme par hypersensibilité retardée est représenté essentiellement par l'asthme bactérien. Peut-on ranger dans cette catégorie certains asthmes médicamenteux ? Nous n'osons l'affirmer. Quoiqu'il en soit, les allergies médicamenteuses s'associent souvent, nous semble-t-il, aux asthmes bactériens.

Le streptocoque est le plus souvent en cause, mais il faut signaler le staphylocoque, le colibacille, le protéus, etc...

L'hypersensibilité est du type IV de COOMBS (11) ; il n'y a pas ici d'anticorps, mais peut-être une éventuelle I g X (WAKSMANN) (62), l'A R N du thymo-lymphocyte jouant probablement le rôle essentiel dans la libération des médiateurs.

Le diagnostic est orienté par les tests cutanés et le T T L, mais il doit être confirmé par une réaction syndromique dans le cas des tests bactériens et par un test de provocation, ou par une histoire clinique très évocatrice dans le cas des asthmes médicamenteux.

Un tableau (tableau I) dans lequel nous avons fait figurer ces différents types d'asthmes, comporte une 4e colonne qui stigmatise notre ignorance sur l'existence possibles d'autres types d'asthmes.

Tout les asthmes que nous avons évoqués, ont un point commun : par les aérosols-tests, on observe une dose liminaire d'acétylcholine très basse, témoin d'une très grande irritabilité bronchique. C'est par le canal de cette irritabilité

DIFFERENTS TYPES D'ASTHMES

A. all. Comm.	A. semi-retardé	A. retardé	?
Pollens pouss. plumes poils	moisiss. ' thermop. candid. ' déchets pteryg. cul.' aviaires sisal	Bactér. ' Médic. Strepto ' Aspir.	?
Réagines IgE I COOMBS	Réagin. Précipit. III COOMBS	I g X - ARN IV COOMBS	
Tests cut. (T T L)	t. cut. ' Imm.élect	T. cut. ' T. cut. T T L ' T T L	?
D L Pn.	D L Pn. 1/2 R. ?	Réact. syndr. ' test de provoc.	
	DLAc.		
A. Infectieux	A. endrocrinien prémenstruel	A. cardiaque	
Insuffisance respiratoire	Participations psychique		

TABLEAU I

bronchique, nous semble-t-il, que certains états pathologiques peuvent entraîner des manifestations asthmatiques, chez ces sujets. On peut ainsi parler d'asthme infectieux lorsqu'une infection trachéo-bronchique ou broncho-pulmonaire se complique de manifestations asthmatiques, mais l'asthme infectieux est toujours associé à l'un des précédents types d'asthmes. L'asthmes endocrinien, représenté le plus souvent par l'asthme prémenstruel, lié à l'accumulation d'eau dans l'organisme, à un mécanisme analogue. Il en est de même de l'asthme cardiaque : un oedème subaigu du poumon entraîne un état spasmodique paroxystique réalisant un état de mal asthmatique : l'asthme cardiaque.

Nous mentionnons pour mémoire qu'a ces différents asthmes peuvent s'associer une insuffisance respiratoire, une participation psychique ou psycho-somatique.

On voit d'après cette classification très schématique que le tableau clinique de l'asthme bactérien peut être rendu complexe du fait d'associations possibles, On devra tenir compte de ces associations dans l'appréciation des résultats du traitement.

bronchique, nous semble-t-il, que certains états pathologiques peuvent entraîner des manifestations asthmatiques, chez ces sujets. On peut ainsi parler d'asthme infectieux lorsqu'une infection trachéo-bronchique ou broncho-pulmonaire se complique de manifestations asthmatiques, mais l'asthme infectieux est toujours associé à l'un des précédents types d'asthmes. L'asthmes endocrinien, représenté le plus souvent par l'asthme prémenstruel, lié à l'accumulation d'eau dans l'organisme, à un mécanisme analogue. Il en est de même de l'asthme cardiaque : un oedème subaigu du poumon entraîne un état spasmodique paroxystique réalisant un état de mal asthmatique : l'asthme cardiaque.

Nous mentionnons pour mémoire qu'a ces différents asthmes peuvent s'associer une insuffisance respiratoire, une participation psychique ou psycho-somatique.

On voit d'après cette classification très schématique que le tableau clinique de l'asthme bactérien peut être rendu complexe du fait d'associations possibles, On devra tenir compte de ces associations dans l'appréciation des résultats du traitement.

ASPECTS CLINIQUES DE L'ASTHME BACTERIEN

Dans une étude précédente, J. M. DUBOIS DE MONTREYNAUD et Coll.(16) ont noté que la plupart des malades atteints d'asthmes bactériens avaient plus de 35 ans, lorsque fut porté le diagnostic. Nous avons observé des asthmes bactériens chez des sujets plus jeunes, jusqu'à 20 ans et même exceptionnellements chez l'enfant.

Antécédents :

On peut retrouver dans le passé de ces malades des manifestations d'asthme allergique commun ou d'asthme semi-retardé, mais le premier a cessé et souvent aussi le second, l'orsqu'apparaît l'asthme bactérien.

De même, on peut retrouver dans le passé lointain des sujets un coryza spasmodique pollinique, mais le coryza, dont se plaignent fréquemment les malades atteints d'asthme bactérien, est un coryza apériodique, tenace, pouvant s'accompagner d'une polypose nasale. Il existe des signes d'infection respiratoire supérieure chronique, plus rarement d'infection bronchique.

Les manifestations cutanés sont fréquentes, nous semble-t-il, eczéma ou urticaire.

Une allergie médicamenteuse associée, très évocatrice, est l'allergie à l'Aspirine, se traduisant soit par des manifestations urticariennes, soit par de l'asthme. Plus rarement, on peut trouver dans les antécédents des allergies à la Pénicilline ou à l'iode.

Caractères des crises :

Les crises surviennent souvent en fin d'après-midi ou bien vers 1 heure du matin. Elles sont de courte durée, elles récidivent le lendemain à la même

heure. Elles peuvent se prolonger, réaliser un état de mal asthmatique, généralement pas très violent, mais tenace, ce qui semble témoigner d'une insuffisance rèspiratoire associée.

Si les malades accusent une sensibilité aux odeurs, à la fumée, au brouillard, en réalité, les crises n'ont aucune étiologie précise elles sont indépendantes des poussées infectieuses, s'il en existe chez cet infecté chronique.

Des associations sont possibles, mais elles ne sont pas en rapport direct avec les crises : le sujet peut avoir un asthme infectieux, une insuffisance respiratoire.

En fait, 4 notions essentielles apparaissent au cours de l'interrogatoire :

1) Les crises n'ont pas d'étiologie clinique décelable.

2) Il existe une infection chronique des voies respiratoires supérieures représentée par un coryza chronique avec souvent polypose, ou des voies respiratoires profondes, bronchite chronique ou dilatation bronchique.

3) Il existe une allergie à l'Aspirine, se traduisant par de l'urticaire ou de l'asthme.

4) L'interrogatoire apprend enfin un élément essentiel d'ordre thérapeutique : le sujet est à la corticothérapie, à des doses souvent variables et depuis longtemps, plusieurs mois ou plusieurs années.

Examen :

L'examen clinique montre peu de choses en dehors d'un dermographisme fréquent.

L'examen biologique ne montre comme anomalie qu'une éosinophilie modéré, 8 à 10 éosinophiles dans la formule, soit 5 à 700 par mm^3.

Les tests sont faits systématiquement : l'allergie cutanée commune est recherchée, mais si les tests sont positifs aux allergènes communs ou même aux moisissures, les aérosols sont négatifs.

Les tests bactériens constituent l'un des temps essentiels de l'examen.

Plusieurs allergènes sont injectées par voie intra-dermique (vaccin C C B Streptocoque, staphylocoque, colibacille, protéus). La preuve de l'hypersensibilité retardée est apportée par une réaction locale 48 heures après l'injection, et surtout par l'apparition d'une réaction syndromique vers la 30e heures accompagnée parfois d'un certain malaise général. Cette réaction syndromique est souvent difficile à apprécier, nous reviendrons sur ce détail important.

Le test de transformation lymphoblastique, T T L, test d'allergie in vitro, à une valeur semblable à celle des tests bactériens. Il est surtout intéressant, pour la détection des allergies médicamenteuses associées.

L'examen du sujet comporte bien entendu l'étude de la fonction pulmonaire, la fixation de la DLAc, un électrocardiogramme et un bilan complet, tous examens qui n'ont pas d'incidence directe sur le diagnostic. Ils permettent néanmoins de préciser les associations et donc le pronostic.

Traitement :

Le traitement à visée étiologique, c'est-à-dire à base d'auto-vaccin, a donné dans certains cas d'excellents résultats, mais il est généralement décevant Le traitement symptomatique est souvent insuffisant : la théophylline n'a qu'une action faible et passagère. Les adrénergiques nous ont donné d'excellents résultats sous forme d'une association d'éphédrine, de théophylline et de phénobarbital (1), mais nous avons aussi connu des échecs. En fin de compte, seuls les corticoïdes d'une façon quasi-continue, sont susceptibles de donner un résultat fonctionnel appréciable.

Le pronostic est redoutable, soit du fait du traitement, en particulier à cause des risques d'intoxication adrénergique (16) ou de cortico-dépendance, soit à cause des contres-indications aux corticoïdes qui conduisent à l'impasse, soit du fait de l'évolution de l'asthme, de l'insuffisance respiratoire, des accidents pulmonaires aigus ou cardiaques, rares, mais redoutables.

Tel est le tableau clinique de l'asthme bactérien, dont les variations sont nombreuses, avec ou sans polypose nasale, avec ou sans allergie à l'Aspirine. B.N. HALPERNet J.M. DUBOIS DE MONTREYNAUD décrivent la triade "asthme bactérien, polypose nasale et allergie à l'Aspirine." (28)

La réaction syndromique après les tests bactériens est nécessaire pour affirmer le diagnostic, mais elle est difficiles à obtenir, si bien que l'on est parfois amené à assimiler à l'asthme bactérien certaines formes d'asthme sans réaction syndromique, ayant au minimum un tableau clinique très évocateur et une cortico-dépendance et présentant de plus dans les cas les plus typiques une polypose nasale et une allergie à l'Aspirine.

Tels sont les asthmes qui représentent pour nous l'indication d'un traitement dit immuno-dépresseur, sous réserve de contre-indication dues à l'âge jeune et aux éventualités de procréation.

Une question mérite d'être posée : en dehors des asthmes bactériens proprements dits ou assimilés, n'y-a-t-il pas d'autres asthmes qui ont également les caractéristiques d'être tenaces, résistants aux thérapeutiques habituelles et cortico-dépendantes, par exemple certains asthmes allergiques communs difficiles à désensibiliser à cause de la marge étroite qu'il y a entre la dose nécessaire et le surdosage ou les asthmes semi-retardés lorsque l'on ne peut éliminer le contact avec l'allergène ou encore certains asthmes infectieux subaigus

ou chroniques, cortico-dépendants ?

Nous répondrons à cette question en apportant notre expérience clinique et en donnant quelques précisions sur le point d'impact du traitement dit immuno-dépresseur : cette réponse sera d'ailleurs négative.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Les malades traités furent ceux de la consultation du Service de Pneumophtisiologie de l'Hôpital de REIMS (Pr DUBOIS DE MONTREYNAUD).

Notre examen comporte un interrogatoire soigneux destiné à préciser l'ancienneté de l'asthme, les caractéristiques des crises, leur mode de déclenchement et leur durée, l'existence de manifestations allergiques associées, nasales ou cutanées, contemporaines ou anciennes, d'allergie alimentaire ou médicamenteuse, l'éventualité d'une infection chronique nasale - voire d'une polypose - ou bronchique, l'étude des antécédents familiaux. L'interrogatoire comporte aussi la recherche des signes cliniques, d'une insuffisance respiratoire associée et d'un retentissement cardiaque droit.

L'examen clinique et radioscopique permet de préciser l'état du sujet au moment de l'examen et s'il est examiné entre les crises, de rechercher l'association d'une insuffisance respiratoire.

L'étude allergologique est faite d'une façon systématique et complète. Elle comporte des tests cutanés aux allergènes communs divers parmi lesquels poussières de maison et plumes de literie, plus rarement pollens de graminées. La découverte d'une réaction positive est toujours complétée par des aérosols-tests aux pneumallergénes qui confirment ou le plus souvent, dans le cadre de l'asthme bactérien, infirment l'étiologie allergique commune de l'asthme. Un aérosol-test à un pneumallergène est positif si la dose liminaire de ce pneumallergène, DLPn, pour obtenir une chute du V E M S de 20 % au moins, est de l'ordre de 4 à 500 mcg.

Nous recherchons aussi une réaction cutanée à certains composants des poussières de maison, la Candidine et les moisissures atmosphériques.

L'interprétation de ces tests cutanés est plus délicate, car il s'agit ici d'une allergie semi-retardée, et il faut exiger des réactions cutanées visibles, non seulement dans les minutes qui suivent, mais également 8 à 15 heures plus tard. On apprécie s'il existe une réponse syndromique semi-retardée après les aérosols-tests correspondants. Ce n'est que dans les cas où un interrogatoire orienterait d'une façon franche vers un asthme du fermier ou des éleveurs d'oiseaux et de pigeons, et où un examen radiographique serait également suspect à cet égard, que l'on mettrait en oeuvre des réactions immunologiques spécialisées, recherche d'arcs de précipitation en immuno-électrophorèse en présence d'antigènes de thermopolyspora-polyspora, ou d'excréments du pigeons.

Enfin, les tests bactériens sont pratiqués :

Nous utilisons le vaccin C C B de l'Institut Pasteur à 1p. 100 et à 1 p. 1000, ce vaccin contient streptocoque hémolytique, streptocoque véridans, pneumocoque et pseudo-méningocoque; le streptocoque à 1 000 000 et à 10 000 000 de germes/ml, le staphylocoque à 5 000 000 et à 50 000 000 de germes/ml, le colibacille à 100 000 germes/ml et le protéus à 1 000 000 de germes/ml. Chaque injection est intradermique, de 0,05 ml. La preuve de l'hypersensibilité retardée est apportée par une réaction locale qui a de la valeur que si elle persiste au bout de 48 heures, caractérisée par une éruption papuleuse, entourée d'une macule rouge au point d'injection et surtout par une réaction syndromique qui apparaît environ 30 heures après l'injection, petite gêne respiratoire que l'on a soin de ne pas annoncer au sujet, dont la traduction spirographique est souvent franche, et qui peut s'accompagner d'une sensation indéfinie de malaise. Il est souvent difficile d'apprécier la réalité de cette réaction syndromique, soit parce que l'on a interrompu les médications corticoïdes pour pouvoir faire les

tests et que cette interruption entraîne une récidive des troubles, soit parce que l'on n'a pas suspendu les corticoïdes et que la réaction risque d'être masquée par eux. Ainsi, on peut être amené à répéter les tests bactériens.

Il va de soi que le diagnostic de l'asthme une fois établi, il est nécessaire de faire quelques examens complémentaires.

- La fixation de la dose liminaire d'acétylcholine, DLAc, susceptible d'entrainer un spasme bronchique donne une idée de l'importance quantitative des manifestations asthmatiques. Une DLAc basse correspond généralement à un asthme sévère.

- L'étude très compléte de la fonction pulmonaire permet d'apprécier dans quelle mesure il existe une insuffisance respiratoire, qui elle-même peut-être responsable de certaines crises dyspnéiques d'effort et dont la constation doit faire réserver le pronostic. Il est certain qu'un traitement si efficace soit-il de l'asthme bactérien peut ne pas entraîner d'amélioration de l'insuffisance respiratoire. L'examen spirographique complet, avec mesure du volume résiduel, la mesure du T C O, l'examen des gaz du sang et la mesure de la ventilation alvéolaire sont autant d'éléments précieux à cet égard.

- Mais il se peut que l'insuffisance respiratoire observée ne soit pas totalement irréversible et qu'il y ait un élément spasmodique lié lui-même à l'asthme : l'épreuve adrénergique permet de préciser ce qui est réversible de ce qui est définitif.

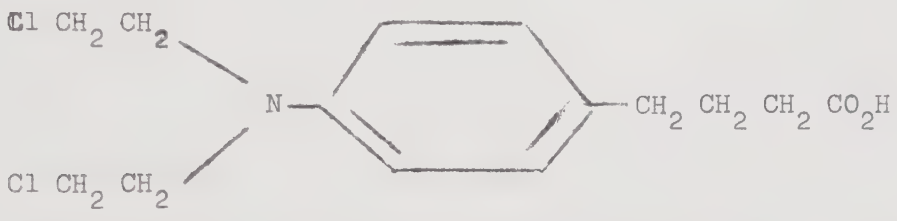
- Enfin l'examen cardiaque complet avec électrocardiogramme et éventuellement cathétérisme, par microcathéter, des cavités droites et de l'artère pulmonaire permet de savoir s'il existe chez le malade considéré une hypertension de la petite circulation et une menace de retentissement ou un retentissement actuel des troubles sur le coeur droit.

- Nous ne négligeons pas certains examens, tels que l'hémogramme à la recherche d'une éosinophilie sanguine à plus de 500/par mm^3, ou les épreuves au latex qui peuvent donner des indications sur le terrain stopique du sujet.

- Nous ne saurions insister sur la nécessité d'un examen clinique complet, qui permettra de préciser certains éléments auxquels nous avons fait allusion, par exemple la recherche d'une infection chronique des voies respiratoires supérieures, ou d'autres que nous avons passés sous silence, et qui ne manquent pas d'intérêt, la relation entre l'asthme et un état endocrinien, la participation psychosomatique des troubles pour ne prendre que quelques exemples.

AGENT THERAPEUTIQUE

L'agent immuno-dépresseur, que nous avons employé est un anti-mitotique, faisant partie du groupe des agents alkylants (ou alcoylants) dérivés de la moutarde à l'azote (bis béta chloréthylamine). C'est le chlorambucil (commercialisé sous le nom de Chloraminophène). Sa formule est la suivante :



acide p-di- (chloro-2 éthyl) aminophénylbutyrique.

Il atteint préférentiellement la lignée lymphocytaire, ce qui est important, car on reconnaît aux lymphocytes un rôle majeur dans la mémoire immunologique.

Les agents alkylants sont des substances "radio-mimétiques" agissant surtout sur les protéïnes du noyau comme les rayons X.

Les cellules les plus sensibles à ces médications sont les cellules à division rapide, c'est-à-dire les cellules initiatrices des réponses immunitaires et des cellules tumorales.

Le chlorambucil est administré à la dose maximales de 0,0002 g/kg, soit 1 comprimé à 0,002 g/10 kg de poids.

Nous surveillons l'hémogramme, par un examen tous les huits jours pendant les premiers mois, puis tous les jours.

Nous tracons la courbe des variations du nombre des hématies, qui varie généralement peu, les leucocytes qui ne doivent pas descendre au-dessous de 3 000 et particulièrement des petits lymphocytes dont nous surveillons avec intérêt la diminution étant donné leur rôle dans la mémoire immunitaire, Nous suivons le nombre des éosinophiles, dont l'augmentation traduirait un processus de toxicité

cellulaire.

Enfin, le nombre de plaquettes ne doit pas descendre au-dessous de 100 000.

En outre, nous surveillons le TTL à la phytohémagglutinine.

Du point de vue clinique, nous surveillons sérieusement la peau à la recherche de prurit, de manifestations urticariennes ou eczématiques. Nous cherchons à dépister des signesinfectieux, des troubles digestifs ou osseux.

Une question pouvait se poser : fallait-il administrer systématiquement des antibiotiques à des malades sous chlorambucil, d'autant plus que nous avons signalé la fréquence chez eux de foyers bactériens chroniques et l'éventualité d'une association avec un asthme infectieux. Nous n'avons jamais institué de traitement anti-infectieux, nous réservant de le prescrire dans le cas ou l'on observerait une poussée infectieuse. Dans la pratique, cette éventualité fut exceptionnelle, Nous discuterons cette décision.

L'effet tératogène des agents cyto-toxiques étant connu, nous nous sommes entourés de toutes les précautions nécessaires, afin que fût évitée une grossesse.

OBSERVATIONS

-:-:-:-:-

Nos observations, ont été rédigées selon le plan suivant :

I - Nous avons rapporté les principales données de l'interrogatoire, nous avons précisé les résultats des examens et en particulier les résultats des tests et indiqué le diagnostic auquel nous sommes arrivés.

2 - Nous avons noté l'ancienneté de l'asthme sous son aspect d'asthme bactérien, sachant que certains malades ont pu avoirantérieurement un asthme d'étiologie différente, le changement se faisant lors du passage de l'enfance à l'âge adulte ; par exemple l'asthme infectieux et allergique commun, puis semi-retardé, puis bactérien.

3 - Nous avons noté les traitements administrés avant la médication immuno-dépressive, thérapeutique broncho-dilatatrice à base de théophylline ou de sympathomimétique, désensibilisation, vaccinothérapie et enfin essentiellement corticothérapie, en précisant pour cette dernière la durée du traitement et les doses.

4 - Toutes précisions ont été données sur le traitement immuno-dépresseur, doses, durée d'administration, modification éventuelle des doses et tolérance du traitement.

5 - Les associations médicamenteuses ont été indiquées, surtout en ce qui concerne la corticothérapie. Dans certains cas, le malade n'était pas sous corticoïdes, dans les cas contraires, nous avons précisé si les corticoïdes avaient pu être diminués ou même supprimés.

6 - Les résultats cliniques ont été appréciés, et nous avons noté la date de diminution ou de suppression des crises. Nous avons indiqué les éventuels incidents cliniques ou les raisons cliniques de l'arrêt du traitement. Enfin, nous avons observé le sujet après l'arrêt du traitement, afin de dépister la

réapparition des crises. Nous nous sommes efforcés de distinguer les crises dyspnéiques qui auraient pu être liées à d'autres facteurs, infections associées ou insuffisance respiratoire par exemple.

Nous avons noté dans certains cas la reprise du traitement.

7 - Enfin, pour chaque observation, nous avons colligé en un tableau synoptique les doses de chlorambucil, les médications associées, le nombre des crises et les résultats des hémogrammes.

Pour ne pas surcharger notre texte, nous ne ferons figurer que quelques tableaux caractéristiques à titre d'exemples.

OBSERVATION N° 1

Monsieur T. Michel est âgé de 27 ans.

Il vient à la consultation pour la première fois en 1962, à l'âge de 20 ans, présentant des crises dyspnéïques depuis un an. On apprend qu'il avait une polypose nasale qui a été opérée au cours de l'année précédente et qui a récidivé quelques mois plus tard. C'est à l'âge de 19 ans, que la polypose est apparue, accompagnée de bronchites répétées, puis de crises dyspnéïques survenant sans raison, sans horaire fixe, se prolongeant parfois sous forme d'état de mal asthmatique.

On ne retrouve pas d'autres antécédents allergiques, ni familiaux, ni personnels, mais on observe un psychisme un peu particulier qui, plus tard, s'aggravera, réalisant un état psychotique très franc avec anxiété et idées de persécution.

Les tests cutanés sont négatifs aux allergènes communs.

L'administration obligatoirement répétée des corticoïdes empêche de pratiquer des tests bactériens, dont on ne peut apprécier la réponse syndromique.

L'examen de la fonction pulmonaire montre que l'asthme de ce sujet s'associe à un emphysème, avec baisse permanente de la fonction respitatoire. La DLAc est basse, 45 mcg.

On porte le diagnostic d'asthme bactérien sur le caractère même des crises, apparaissant sans raison apparente, fréquemment en fin d'après-midi, résistant à la thérapeutique habituelle et nécessitant la corticothérapie, enfin sur la coexistence d'une polypose nasale.

C'est après trois ans d'observation, que l'on se résoudra à administrer un traitement immuno-dépresseur.

1) L'observation de Monsieur T. répond à la classification IIb.

2) L'ancienneté est de trois ans au moment où le traitement est administré.

3) Les traitements antérieurs ont été les dérivés de la théophylline, les vaccins anti-infectieux, les sympatomimétiques et particulièrement le Chilral et enfin les corticoïdes à doses plus ou moins importantes, allant de 50 à 40 mg par jour, en traitement pratiquement continu.

4) Pour un poids de 65 kg, le traitement a comporté 4 comprimés à 2 mg de Chloraminophène, soit 8 mg par jour pendant 8 jours, puis 6 comprimés, soit 12 mg par jour pendant 47 jours, puis 7 comprimés, soit 14 mg par jour pendant une semaine, traitement qui a été abaissé à 8 mg par jour pendant trois mois, baisse motivée par la diminution rapide des leucocytes, de 9 000 à 5 000. Il s'agissait à vrai dire de notre premier cas traité et nous avons préféré être prudents. Le traitement a duré cinq mois au total, de fin novembre 1964 à avril 1965. Monsieur T. a reçu au toal une dose de 1,5 g de chlorambucil. La tolérance fut parfaite.

5) En association; Monsieur T. a reçu de la prédnisone, d'abord à la dose de 15 mg par jour, puis on a pu baisser les doses progressivement, en un mois et demi à 5 mg. L'Inophylline et le Librium ont été associés.

6) Le résultat clinique fut bon. Monsieur T. a été revu le 31 janvier 1966, soit huit mois après la fin du traitement : il n'a pas arrêté son travail, les valeurs spirographiques sont satisfaisantes, mais il continue à prendre 10 mg par jour de prednisone au lieu de doses variant de 5 à 40 mg.

Par la suite, Monsieur T. a présenté essentiellement une aggravation de son état psychotique, mais nous n'avons pas eu connaissance de nouvelles manifestations asthmatiques.

En conclusion, un asthme assimilé à l'asthme bactérien, avec une histoire clinique typique et une polypose nasale, a été traité avec un certain succès par le Chlorambucil. Néanmoins, un traitement par les corticoïdes, moins important qu'auparavant, a du être continué. Il s'agit d'un résultat incomplet.

OBSERVATION N° 2

Monsieur F. Ali est âgé de 25 ans.

Il est suivi à la consultation depuis 1963 pour asthme rebelle avec rechute fréquente. On a compté au début une crise nocturne par semaine. Pendant un an les crises récidivent malgré les traitements symptomatiques et à visée étiologique.

Monsieur F. présente une rhinite chronique, mais aucun antécédent allergique.

Les tests cutanés aux allergènes communs sont positifs, poussières et plumes, mais les aérosols-tests sont négatifs.

Les tests bactériens ne donnent pas de réponse probante en raison du traitement corticoïde.

L'examen de la fonction pulmonaire montre une augmentation du volume résiduel à 2000 ou 2050, tandis que le rapport VR/CT est de 30 % au lieu de 20 %. Mais les autres valeurs spirographiques sont satisfaisantes.

La DLAc est basse, 15 mcg.

C'est à cause de l'augmentation de la fréquence des crises qui deviennent bientôt quotidiennes et en raison de l'altération de la fonction pulmonaire, de la nécessité enfin de prescrire de la prednisone d'une façon permanente, à des doses allant de 5 à 25 mg par jour, que l'on décide d'entreprendre un traitement immuno-dépresseur.

1) Le diagnostic est celui d'asthme bactérien par assimilation, avec histoire clinique typique et cortico-dépendance, classification IIc.

2) L'ancienneté remonte à un an, au moment où le traitement est entrepris.

3) Les médications administrées sont les dérivés de la théophylline, les sympathomimétiques, les vaccins anti-infectieux et les corticoïdes : prédnisone.

4) Le traitement immuno-dépresseur est entrepris le 3 décembre 1964. Pour un poids de 63 kilos, la dose journalière est de 3 comprimés par jour, c'est-à-dire 6 mg par jour pendant quatre jours, puis 10 mg pendant deux jours et 12 mg, doses maintenues jusqu'à la fin du traitement, soit pendant 42 jours. La dose totale reçue est de 1,008 g en trois mois. Il n'y a pas de complication particulière.

5) La corticothérapie est poursuivie à doses dégressives, pour être arrêtée totalement après trois mois de traitement.

6) L'amélioration clinique est franche après deux mois de traitement. Les valeurs spirographiques sont également améliorées, l'indice spirographique étant de 86 et le volume résiduel réduit à 1400. Le traitement est parfaitement bien supporté et la surveillance sanguine n'a montré aucun incident.

Il faut noter une rechute trois ans et demi plus tard, en mai 1968. La fonction pulmonaire est d'ailleurs normale à cette époque, avec un indice spirographique de 95, le rapport V E M S / C V est à peine un peu abaissé à 72 % au lieu de 81. Il n'y a :pas d'augmentation du volume résiduel.

Un nouveau bilan allergologique est alors pratiqué : les tests cutanés communs sont très positifs aux poussières et aux plumes, mais la dose liminaire de pneumallergènes est trop élevée, 1500 mcg, pour que l'on retienne une allergie commune, mais il existe une réaction retardée, permettant de penser

que l'on est en présence d'une allergie semi-retardée à la poussière. Les tests bactériens entraînent une réaction retardée au protéus et au streptocoque hémolytique, mais sans réaction syndromatique. Le T T L à la protéïne M est de 12,8 %.

Un nouveau traitement par le chlorambucil, à la dose de 12 mg par jour, est administré pendant deux mois. On associe pendant 5 jours 12 mg par jour de Triamcinolone, à doses rapidement dégressives, le traitement durant au total une quinzaine de jours. Ce second traitement donne de bons résultats, puisque les crises disparaissent. Le 16 juillet, c'est-à-dire 6 semaines plus tard, le traitement est interrompu et lors du dernier examen, en décembre 1968, avec des doses minimes journalières de corticoïdes, Monsieur F. est tout-à-fait stabilisé.

En conclusion, un asthme par hypersensibilité retardée à la poussière de maison, ayant en réalité une histoire clinique typique d'asthme bactérieh avec cortico-dépendance, a été traité à deux reprises avec succès par le chlorambucil, 1963 et 1968 ; Ce traitement a permis d'obtenir l'arrêt complet des corticoïdes pendant trois ans et demi et après le dernier traitement, une baisse considérable des doses de corticoïdes qui avaient été administrés lors d'une rechute.

Bon résultat.

OBSERVATION N° 3

Monsieur G. Gaston est âgé de 47 ans.

Il vient consulter pour la première fois en 1964, pour un état de mal asthmatique rebelle à toute thérapeutique. Le début des troubles remonte à 1958 où, au décours d'un zona, sont apparues des crises de dyspnée nocturnes. La dyspnée s'est peu à peu aggravée, les crises devenant plus fréquentes, en particulier lors d'affections bronchiques.

Dans les antécédents, on note un eczéma à l'âge de 18 ans, un frère asthmatique, une soeur emphysémateuse.

Les tests cutanés à la poussière de maison et aux plumes sont positifs, mais les aérosols-tests sont négatifs, la DLPn étant de 3 700 mcg.

Monsieur G. étant en permanence sous corticoïdes, les tests bactériens ne sont pas pratiqués.

On décèle par contre une sensibilité clinique à l'Aspirine confirmée par un T T L de 6 %.

L'examen de la fonction pulmonaire montre par périodes un spasme bronchique extrêmement important avec épreuve adrénergique positive et à d'autres un aspect relativement satisfaisant de la fonction pulmonaire avec seulement une discrète insuffisance respiratoire. Lors de l'aggravation des phénomènes dyspnéïques, on note à l'électrocardiogramme des signes d'hypertrophie auriculaire droite.

1) Le diagnostic est celui d'asthme rebelle et grave, cortico-dépendant et retentissement cardiaque avec allergie à l'Aspirine.

L'élément infectieux joue un rôle, mais ce n'est pas le seul élément, nous semble-t-il, et nous pensons que l'allergie à l'Aspirine est en faveur de l'étiologie bactérienne de l'asthme, par hypersensibilité retardée. Catégorie IIb.

2) L'ancienneté de l'asthme remonte à 7 ans.

3) Les traitements antérieurs consistent dans l'administration de théophylline, de sympathomimétiques et de corticoïdes, à raison de 8 à 20 mg par jour, ces derniers n'entraînant qu'une amélioration passagère.

4) Le traitement immuno-dépresseur est entrepris le 8.1.1965, à la dose de 6 comprimés, soit 12 mg par jour pendant un mois, puis 14 mg pendant la suite du traitement, jusqu'au 1er juillet 1966, ceci pour un poids de 51 kg. La dose reçue pendant cette période de 18 mois est de 7,70 g.

5) Les médicaments associés ont consisté dans les corticoïdes prescrits au début à la dose de 12 mg de Triamcinolone qui ont pu être diminués progressivement, pour arriver au sevrage complet au 9e mois du traitement. On a associé un sympathomimétique, le Chilral,et de la théophylline.

6) L'amélioration clinique a été rapide et les crises ont disparu complètement dès le 3e mois du traitement.

Monsieur G. a été suivi régulièrement à la consultation et l'on a constaté que la guérison était pratiquement complète jusqu'en janvier 1969, c'est-à-dire deux ans et demi après l'arrêt du traitement. Certes, quelques épisodes infectieux, bronchites ou grippes, sont la cause de quelques crises nécessitant l'administration courte de corticothérapie.

En octobre 1969, soit plus de 3 ans après l'arrêt du traitement, une rechute est apparue, tenace, nécessitant la reprise de la corticothérapie. Après deux mois d'observation et d'essai de sevrage, on envisage la reprise du traitement immuno-dépresseur.

La tolérance du traitement tant clinique qu'hématologique fut tout à fait bonne. Le nombre des hématies s'est maintenu entre 3 500 000 et 4 500 000. Le nombre des leucocytes ne s'est jamais abaissé à moins de 4 000 et les petits lymphocytes ont suivi une courbe progressive de 2 000 à 200 en un an. Il n'y a pas eu de poussée éosinophilique importante.

En conclusion, un asthme rebelle, grave, cortico-dépendant, d'étiologie infectieuse et lié à une hypersensibilité bactérienne très probable, avec allergie à l'Aspirine a été traité par 18 mois de chlorambucil. Le traitement a été parfaitement supporté et la guérison totale a été observée pendant trois ans. Une rechute fait envisager la reprise du traitement immuno-dépresseur.

OBSERVATION N° 4

Monsieur L. Pierre est âgé de 53 ans.

Il est hospitalisé en 1961 pour une dyspnée asthmatiforme. Les crises sont survenues à l'effort, sans horaire particulier, avec toux, mais sans expectoration.

Les crises ont débuté en 1958 à raison d'une tous les trois jours, durant environ trois mois, puis elles se sont espacées jusqu'en 1961.

On ne note pas d'antécédents allergiques, ni infectieux.

L'exploration cutanée nous montre des tests positifs aux poussières et aux plumes, ainsi qu'à la Candidine, mais les aérosols-tests sont négatifs.

Divers traitements sont pratiqués, mais aucune amélioration valable ne sera désormais obtenue. Les broncho-dilatateurs de type Inophylline, et les vaccins anti-infectieux n'apportent aucune amélioration. Finalement, les corticoïdes sont utilisés d'une façon quasi-permanente. L'insuffisance respiratoire est progressive chez ce malade et des signes de défaillance cardiaque apparaissent avec dyspnée de décubitus et ischémie postéro-inférieure à l'électrocardiogramme.

C'est après quatre ans de traitement, que l'on décide de pratiquer un traitement immuno-dépresseur.

1) Le diagnostic est celui d'asthme cortico-dépendant, s'accompagnant d'une insuffisance respiratoire (catégorie III).

2) L'asthme sous sa forme actuelle remonte à 4 ans.

3) Les traitements précédents sont la théophylline et surtout les corticoïdes d'une façon quasi-continue.

4) Le traitement par la chlorambucil est entrepris le 19 janvier 1965, à raison de 5 comprimés à 2 mg, soit 10 mg par jour pendant 4 semaines, puis 7 comprimés, soit 14 mg, pour un poids de 68 kg, jusqu'au 1er janvier 1966, soit au total en prequ'un an 4,708 g.

5) Aucune médication n'a été associée au chlorambucil, ni corticoïdes, lesquels ont été arrêtés au début du traitement, ni sympathomimétiques.

6) A partir de mai 1965, soit quatre mois après le début du traitement, on note une amélioration franche, il n'y a eu qu'une seule crise dyspnéïque paroxystique. Monsieur L. est revu en juin 1968 : il n'a plus jamais présenté de crise dyspnéïque paroxystique, il reste un grand insuffisant respiratoire.

Nous n'avons constaté aucun incident au cours du traitement. Le nombre des globules rouges ne s'est pas modifié, tandis que celui des leucocytes s'est abaissé progressivement, de 11 200 à 7 000, chiffres maintenus jusqu'à la fin du traitement. Les petits lymphocytes se sont abaissés de 2 000 à 1 500, chiffres assez élevés, remarquons-le en passant, par rapport à la majorité de nos observations.

En conclusion, un asthme rebelle, cortico-dépendant, sur un fond d'insuffisance respiratoire, a bénéficié d'une amélioration très appréciable, avec disparition des crises dyspnéïques paroxystiques sous l'influence d'un traitement immuno-dépresseur par le chlorambucil.

OBSERVATION N° 5

Monsieur P. Gustave est âgé de 48 ans.

Il vient à la consultation en mai 1967 pour des crises dyspnéïques à prédominance nocturne. L'histoire de la maladie a commencé par des manifestations de rhinite séreuse récidivante, avec polypose nasale opérée en 1964. Depuis lors, des manifestations dyspnéïques sont survenues surtout la nuit, parfois sous forme de crises très fortes, confinant à l'état de mal, survenant au cours d'une bronchite avec expectoration purulente.

Les tests d'allergie commune sont faiblement positifs, mais les aérosols-tests correspondants sont négatifs.

Les tests bactériens, par contre, sont positifs au protéus et au colibacille, avec réaction syndromique. Le T T L à la protéïne M du streptocoque est négatif, ce qui correspond d'ailleurs à des tests cutanés négatifs au C.C.B. et au streptocoque. Monsieur P. prend d'une façon permanente une médication corticoïde équivalente à 8 mg de prednisone par jour.

1) Monsieur P. présente donc un asthme bactérien par hypersensibilité retardée avec polypose nasale, participation infectieuse et cortico-dépendance (catégorie Ia).

2) L'ancienneté est de trois ans environ.

3) Le médicament administré lors de la prescription des immunodépresseurs est la prednisone à raison de 8 mg par jour.

4) Le traitement immuno-dépresseur est commencé le 12 juin 1967 à la dose de 6 comprimés, soit 12 mg par jour, pour un poids de 62 kg, jusqu'au 2 décembre 1967. L'arrêt du traitement a été déterminé par l'apparition d'une lésion eczématiforme. Il a duré six mois, La dose totale reçue est de 2,04 g.

5) Pendant toute cette période, on a associé une comprimé chaque jour de Perspiran, mais aucune médication corticoïde.

6) L'amélioration clinique a été remarquable après deux mois de traitement : on a observé la disparition totale des crises et l'examen clinique fut tout-à-fait normal.

La surveillance hématologique a montré simplement une baisse des leucocytes, de 9 000 à 5 500 et une diminution des petits lymphocytes de 1 800 à 800, avec des variations entres 800 et 1 200. Nous avons noté une hausse de l'éosinophilie sanguine à 20 % après le 1er mois et même 25 % parès le 4e, mais une moins et demi après l'arrêt du chlorambucil, le pourcentage était redescendu à 7 %. Nous avons déjà signalé l'intolérance que contituait l'apparition d'un eczéma qui a fait arrêter le traitement. Cet incident cutané n'a pas duré.

Par la suite, l'amélioration spéctaculaire de Monsieur P. a duré six mois après l'arrêt du traitement. Puis une infection respiratoire a entrainé, semble-t-il, une rechute des crises qui a été jugulée par quelques jours d'antibiotiques. Par la suite, plusieurs rechutes, toujours d'origine infectieuse, ont été rapidement jugulées.

Au total, l'asthme bactérien, avec composante infectieuse possible et polypose nasale, a été amélioré par le traitement immuno-dépresseur qui a donné une nette amélioration prolongée suivie de rechute d'origine strictement infectieuse.

OBSERVATION N° 6

Monsieur S. Yves est âgé de 30 ans.

Il vient consulter en décembre 1965 pour un asthme qui date d'une vingtaine d'années. Les crises, qui étaient alors très fréquentes, étaient calmées au début par la théophylline et diverses médications symptomatiques, mais la répétition des crises a entraîné la multiplication des prises médicamenteuses, dont l'effet s'est peu à peu épuisé et les corticoïdes sont devenus nécessaires.

L'interrogatoire a révélé un eczéma dans l'enfance et semble-t-il, une sensibilité aux poussières et aux moules. On a noté également des épisodes périodiques de rhinite séreuse. Il y a des antécédents allergiques dans la famille.

Nous n'insistons pas sur les signes révélés à l'examen clinique, sibilences dans les deux champs pulmonaires.

Les tests cutanés sont très positifs à la poussière de maison et aux plumes, la réaction étant plus faible pour la Candidine et les moisissures atmosphériques. Les aérosols-tests sont positifs avec une DLPn de 650 mcg, confirmant la notion d'allergie commune.

L'étude de la fonction pulmonaire révèle un état spasmodique franc, avec une épreuve adrénergique positive, mais aussi une insuffisance respiratoire avec un abaissement permanent du rapport V E M S / C V et une augmentation du rapport V R / C T.

Un traitement de désensibilisation aux poussières et aux plumes est associé à un traitement par voie générale, Inophylline et Chiltal. Pendant six mois, l'amélioration est franche, mais des rechutes apparaissent avec crises intenses quotidiennes, nécessitant la corticothérapie d'une façon continue, de 5 à 15 mg par jour.

Les investigations sont reprises et à défaut de tests bactériens que l'on n'ose pas faire en période de corticothérapie, on note que le T T L à la protéïne M du streptocoque est positif, à 6,3 %.

L'ancienneté des manifestations allergiques, leurs caractères rebelles au traitement de désensibilisation, la notion de nombreux épisodes de rhinite, le fait d'un asthme cortico-dépendant font poser l'indication d'un traitement immuno-dépresseur.

1) On peut ranger cet asthme dans la catégorie des asthmes cortico-dépendants, (III).

2) L'asthme, sous sa forme actuelle, date de six mois, mais les manifestations asthmatiques ont commencé 20 ans avant l'institution du traitement immuno-dépresseur.

3) Les traitements précédents sont essentiellemment la cortico-thérapie, de 5 à 20 mg par jour.

4) Le traitement immuno-dépresseur, par le Chlorambucil, est entrepris le 27 janvier 1967. Pour un poids de 84 kg, la dose est de 3 comprimés, soit 6 mg par jour pendant six jours, puis 4 comprimés, soit 8 mg par jour pendant deux mois, soit au total 0,226 g.

5) Pendant un mois et demi, la dose de 2 mg de prédnisone a été associée au traitement immuno-dépresseur, puis les corticoïdes ont été supprimés.

6) Les résultats cliniques furent bons. Dès la fin du premier mois, les crises ont disparu pour ne plus reparaître. Au bout du troisième mois, Monsieur S. a cessé de lui-même son traitement, ainsi que tout autre médication.

La surveillance hématologique n'a rien montré de particulier.

Monsieur S. a été revu en février 1968, soit 11 mois après l'arrêt du traitement. Il allait parfaitement bien, sans aucun traitement, si ce n'est une inhalation d'Alupent à l'amorce d'une légère crise dyspnéïque.

En conclusion, il s'agit d'un asthme lié à une allergie bactérienne très vraisemblable, mais surtout cortico-dépendant, chez lequel un traitement de désensibilisation aux extraits de poussière et de plumes qui paraissait raisonnable, n'avait donné aucun résultat, tandis qu'un traitement immuno-dépresseur de deux mois seulement a apporté une amélioration clinique remarquable prolongée, permettant le sevrage total de la corticothérapie.

OBSERVATION N° 7

Madame D-M Magdelaine est âgée de 60 ans.

Elle est asthmatique depuis 1954, la première crise étant survenue au décours d'un coryza. Dans son enfance, elle présentait déjà des bronchites récidivantes et l'on peut penser que l'emphysème pulmonaire et la dyspnée d'effort qu'elle a actuellement, sont en rapport avec ces bronchites.

Les crises sont déclenchées par des épisodes infectieux bronchitiques, mais elles surviennent aussi sans cause apparente, débutant par une sensation d'irritation pharyngée qui déclenche toux et expectoration suivies de dyspnée. Les crises durent quelques heures, voire quelques jours. Après de nombreux essais thérapeutiques, seule la corticothérapie paraît efficace.

Les tests communs aux poussières et aux plumes sont positifs, mais les aérosols-tests permettent d'exclure une allergie commune, car la DLP n est de 2 700 mcg.

Les tests cutanés bactériens sont négatifs, mais le T T L à la protéïne M est de 6,7 %.

L'étude de la fonction pulmonaire montre que le V E M S est toujours inférieur à 1 600 au lieu de 2 100 et que le rapport V E M S / C V est inférieur à 45 % au lieu de 70, le rapport V R / C T étant toujours supérieur à 35 % au lieu d'un chiffre maximum de 25.

La DLAc est extrêmement basse, 5 mcg.

Il n'y a pas de retentissement cardiaque droit décelable à l'électrocardiogramme.

OBSERVATION N° 7

Madame D-M Magdelaine est âgée de 60 ans.

Elle est asthmatique depuis 1954, la première crise étant survenue au décours d'un coryza. Dans son enfance, elle présentait déjà des bronchites récidivantes et l'on peut penser que l'emphysème pulmonaire et la dyspnée d'effort qu'elle a actuellement, sont en rapport avec ces bronchites.

Les crises sont déclenchées par des épisodes infectieux bronchitiques, mais elles surviennent aussi sans cause apparente, débutant par une sensation d'irritation pharyngée qui déclenche toux et expectoration suivies de dyspnée. Les crises durent quelques heures, voire quelques jours. Après de nombreux essais thérapeutiques, seule la corticothérapie paraît efficace.

Les tests communs aux poussières et aux plumes sont positifs, mais les aérosols-tests permettent d'exclure une allergie commune, car la DLP n est de 2 700 mcg.

Les tests cutanés bactériens sont négatifs, mais le T T L à la protéïne M est de 6,7 %.

L'étude de la fonction pulmonaire montre que le V E M S est toujours inférieur à 1 600 au lieu de 2 100 et que le rapport V E M S / C V est inférieur à 45 % au lieu de 70, le rapport V R / C T étant toujours supérieur à 35 % au lieu d'un chiffre maximum de 25.

La DLAc est extrêmement basse, 5 mcg.

Il n'y a pas de retentissement cardiaque droit décelable à l'électrocardiogramme.

1) Le diagnostic est celui d'asthme rebelle grave, cortico-dépendant, d'étiologie complexe, infectieuse certaine, probablement aussi bactérienne (catégorie IIc).

2) L'asthme de Madame D. remonte à 1954, mais nous la connaissons depuis 1961 et nos traitements n'ont pas entraîné un succès thérapeutique et c'est en somme après six ans d'observation que nous proposerons le traitement immuno-dépresseur.

3) Après l'essai de théophylline et les médications sympatho-mimétiques, Madame D. est en traitement permanent de 6 à 10 mg de Triamcinolone et ce traitement n'empêche pas les rechutes et les états de mal fréquents.

4) Un traitement immuno-dépresseur est commencé le 2.3.1967, à la dose de 4 comprimés, soit 8 mg par jour pendant quatre mois, puis de 10 mg pendant deux mois, puis de 8 mg pendant les six mois suivants, c'est-à-dire jusqu'au 15 mars 1968, ceci pour un poids corporel de 47 kg. Au total, Madame D. a reçu 3 g 120 en douze mois.

5) Les prises de corticoïdes ont été progressivement abaissées de 6 mg à 2 mg.

6) L'amélioration clinique a été franche à partir du troisième mois, puis une rechute est survenue au cours du quatrième, nécessitant quelques jours de corticoïdes à doses moyennes, tandis que par la suite, il n'y a plus eu ni état de mal, ni fortes crises.

Depuis l'arrêt du traitement, Madame D. a été suivie régulièrement jusqu'en Octobre 1969, c'est-à-dire pendant 18 mois. Madame D. n'a plus eu ni état de mal asthmatique, ni fortes crises, seulement deux bronchites qui ne se sont pas accompagnées de crises d'asthme, Madame D. est équilibrée avec 3 mg de Triamcinolone par jour.

Par ailleurs, la tolérance du traitement, tant clinique qu'hématologique, a été parfaite. Aucune modification des hématies, ni des leucocytes, mais une baisse rapides des petits lymphocytes à 400, avec réascension à 1300 lors de la rechute au 4e mois du traitement d'une chute à 180, Le chiffre s'est maintenu inférieur à 400 jusqu'à la fin du traitement.

En conclusion, un asthme bactérien, rebelle aux thérapeutiques usuelles, cortico-dépendant, d'étiologie complexe, infectieuse et probablement lié à une allergie bactérienne, a été traité par le chlorambucil pendant 12 mois avec une parfaite tolérance. Nous avons maintenant 18 mois de recul sans avoir observé de rechute. La dose d'entretien de corticoïdes est de 3 mg par jour.

le résultat est bon.

OBSERVATION N° 8

Monsieur J. Roger est âgé de 48 ans. Il est examiné pour la première fois à notre consultation en janvier 1967 pour un asthme ayant débuté brutalement 5 ans auparavant, sans antécédents allergiques, ni infectieux. Sur un état dyspnéïque permanent, des crises paroxystiques se greffent, entraînant des états de mal durant plusieurs jours. Lors du premier examen, il n'y a pas de retentissement cardiaque droit,

L'examen spirographique montre une baisse importante du V E M S qui est de 1 300 et du rapport V E M S / C V qui est de 46 %. L'indice spirographique est abaiséé à 56 au lieu de 80, mais le volume résiduel n'est pas augmenté. L'épreuve adrénergique indique l'existence d'un spasme bronchique en partie réversible.

La corticothérapie intensive et les sympathomimétiques entraînent une amélioration rapide, mais les rechutes surviennent d'une façon très fréquente, presque quotidienne, entraînant l'administration de Triamcinolone à des doses variant de 10 à 20 mg. Les tests d'allergie commune sont négatifs.

Les tests d'allergie bactérienne sont également négatifs, mais le fait d'une corticothérapie continue fausse la valeur des résultats.

1) Il s'agit donc d'un asthme tenace, récidivant, cortico-dépendant, que nous classons en catégorie III

2) L'asthme dure depuis plus de cinq ans, lorsque nous commençons le traitement immuno-dépresseur, et c'est après quatre mois d'observation que nous prenons cette détermination.

3) Les traitements précédents consistent essentiellement dans l'association d'une corticothérapie avec des sympathomimétiques.

4) Le traitement est commencé en mars 1967. Pour un poids de 60 kg, la dose est de 12 mg par jour pendant un an. Devant l'amélioration clinique durable et franche, cette dose est baissée à 8 mg par jour pendant un mois, puis de 4 mg pendant trois mois et demi, jusqu'à l'arrêt du traitement, le 6 septembre 1968. La durée totale fut de 18 mois, avec une dose totale de 5,040 g.

5) La corticothérapie a été poursuivie à la demande pendant les trois premiers mois, puis les doses ont été diminuées progressivement, et après un an, elle était arrêtée complètement. Nous avons administré d'une façon permanente en association le Perspiran, à raison de 2 comprimés par jour, puis de 1 comprimé et nous avons arrêté cette médication en même temps que le chlorambucil.

6) L'amélioration clinique s'est manifestée dès le troisième mois du traitement et s'est maintenue pendant plus d'un an. Vers les derniers mois du traitement, Monsieur J. a fait trois crises, vite jugulées.

En mars 69, c'est-à-dire six mois après l'arrêt de traitement, est apparue une rechute qui a nécessité l'administration de prédnisone, à raison de 4 mg par jour pendant quelques jours.

Par la suite, les signes dyspnéïques ont eu tendance à réapparaître et plusieurs traitements par les corticoïdes ont du être administrés, qi bien que l'on peut dire que l'amélioration franche s'est poursuivie pendant plus d'un an de traitement et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement.

Pendant toute cette période d'ailleurs, le traitement fut parfaitement supporté du point de vue hématologique, on note seulement du point de vue clinique, lors de la dernière semaine du traitement, l'apparition d'un prurit discret qui a très vite disparu.

En conclusion, un asthme récidivant, cortico-dépendant, est traité avec succès par le chlorambucil, d'une façon prolongée et avec un bon résultat durant six mois après l'arrêt du traitement.

OBSERVATION N° 9

Monsieur C. Georges est âgé de 44 ans.

C'est un ancien tuberculeux stabilisé depuis 1954. La tuberculose a été suivie d'un asthme d'abord calmé par la Théophylline, puis aggravé, devenant rebelle, mais sans retentissement cardiaque.

En 1966, des cutis-réactions mettent en évidence une sensibilisation franche aux poussières et aux plumes, confirmée par les aérosols-tests : la DLPn est basse 150 mcg.

Les tests bactériens entraînent une réaction locale, retardée, avec réaction syndromique caractérisée par une baisse de la fonction pulmonaire dépistée à l'examen spirographique.

Monsieur C. présentait d'ailleurs un emphysème avec baisse du rapport V E M S / C V à 49 %, mais un indice spirographique normal à 93.

La DLAc est basse, 15 mcg.

Le T T L à la protéïne M du streptocoque confirme la notion d'un test positif : 11, 5 %.

Un traitement de désensibilisation spécifique aux extraits de poussière et de plumes est entrepris, associé à une vaccination anti-infectieuse, mais le résultat n'est pas satisfaisant et Monsieur C. doit utiliser les corticoïdes, 5 à 10 mg de Cortancyl chaque jour. On doute du diagnostic d'allergie bactérienne, mais il faut bien convenir que le traitement précédent a été un échec [illegible].

1) Le diagnostic est celui d'asthme bactérien avec tests positifs, réaction locale et syndromique Ia.

2) Il est difficile de définir exactement l'ancienneté de l'asthme sur le mode bactérien. Cette ancienneté est certainement de plusieurs années.

3) Les traitements précédents sont une désensibilisation qui a été inactive et surtout une corticothérapie de l'ordre de 5 à 10 mg de prednisone par jour.

4) Le traitement par le chlorambucil est prescrit le 11.4.1967, à la dose de 7 comprimés, soit 14 mg par jour, pour un poids corporel de 69 kg, jusqu'au 7 novembre 1968, c'est-à-dire pendant 19 mois. La dose totale est de 8 g.

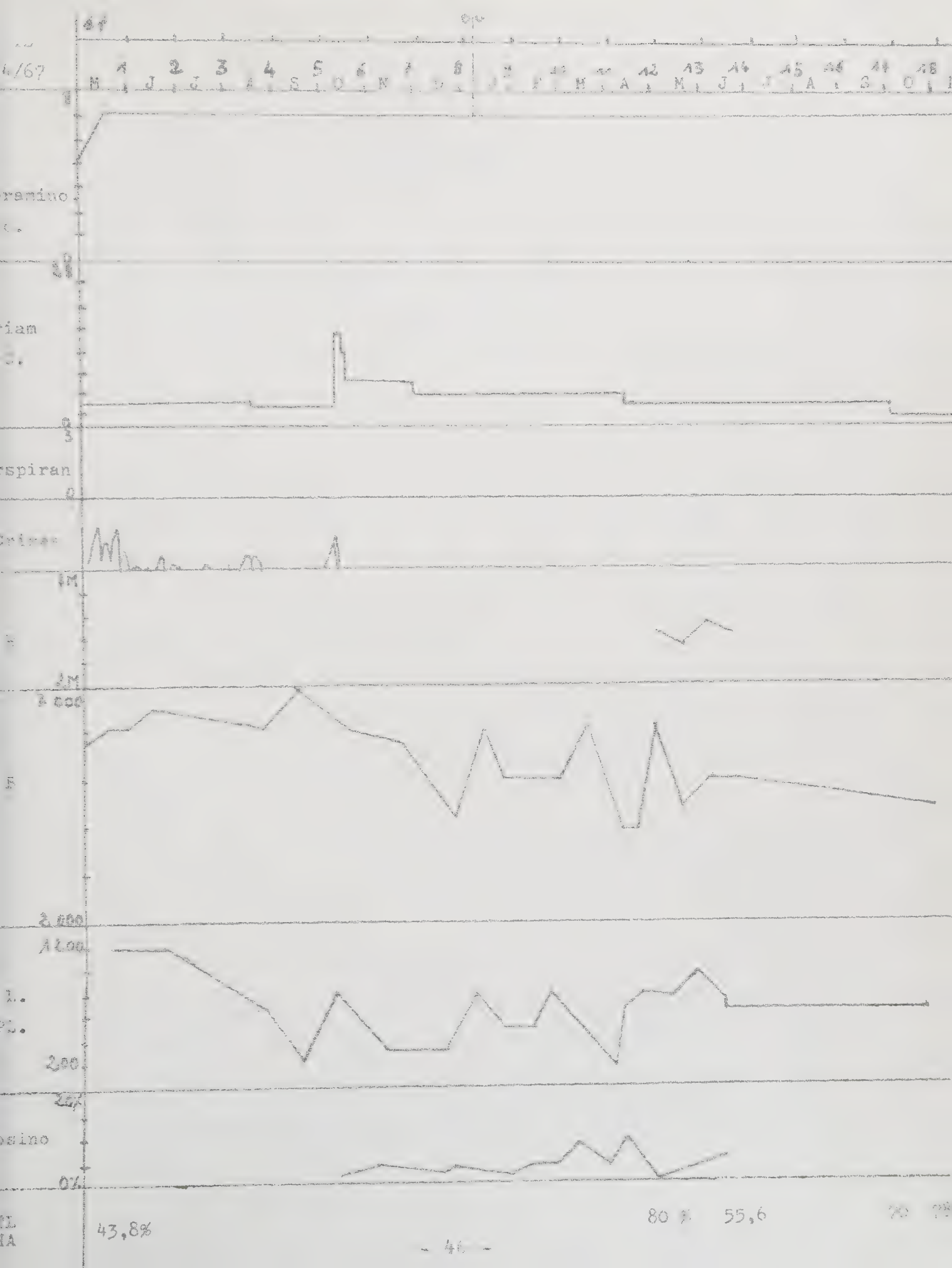
5) A ce traitement, furent associés au début un sympathomimétique, de la théophylline et de la prednisone, à la dose de 6 mg par jour. Cette dose a été baissée progressivement jsuqu'à 1 mg par jour (bien entendu sous contrôle parenchymateux).

6) L'amélioration clinique s'est manifestée vers le deuxième mois pour s'affirmer nettement sous forme d'une disparition totale des crises vers le sixième mois. Un an après l'arrêt du traitement, Monsieur C. est en parfait état. Il continue à prendre chaque jour 1 mg de prednisone et à mettre un suppositoire de Théophylline Butobarbital.

Il n'y a eu à aucun moment de complications ou de signes d'intolérance. Les examens hématologiques ont toujours été satisfaisants. Précisons que chez cet ancien tuberculeux, nous n'avons pas estimé nécessaire de faire un traitement antibiotique de couverture.

En conclusion, un asthme associant exceptionnellement des signes d'allergie commune et surtout une hypersensibilité bactérienne démontrée par des tests bactériens entraînant une réponse locale et focale, a été traité par le chlorambucil pendant 19 mois avec un résultat excellent.

(tenant compte de ce que les facteurs infectieux pouvaient intervenir dans l'étiologie de l'asthme, nous avons conseillé une vaccination anti-infectieuse à l'entrée de l'hiver. Nous nous demandons si la dose de 1 mg de Prednisone, que Monsieur C. continue à prendre, est réellement efficace et s'il ne s'agit pas plutôt d'un traitement fétiche).


4/67
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
M
J
J
A
S
O
N
D
J
F
M
A
M
J
J
A
S
O
ramino
riam
rspiran
Crimes
4M
2M
A coo
2.000
A.coo
200
20%
0%
43,8%
80 %
55,6

. OBSERVATION N° 10

Madame L. Jeanne est âgée de 49 ans.

Elle a un asthme rebelle depuis mai 1966.

Dès l'âge de 18 ans, elle a présenté un coryza spasmodique d'été, très probablement pollinique qui s'est estompé progressivement au bout de quelques années. Depuis l'âge de 28 ans, elle a des manifestations asthmatiformes influencées par les coryzas et les bronchites, réagissant bien aux médications sympathomimétiques, mais depuis janvier 1966, ces médications ne la soulagent plus et une dyspnée permanente s'est installée.

Sur cette dyspnée, se greffent des épisodes dyspnéïques paroxystiques survenant sans raison précise.

Les tests cutanés sont faiblement positifs aux poussières et aux plumes et la dose liminaire de pneumallergènes est moyennement élevée, 1200 mcg. On n'ose pas proposer un traitement de désensibilisation dans ces conditions.

Les tests bactériens entraînent une faible réaction cutanée retardée au C.C.B., mais sans réaction focale. Le T.T.L. à la protéïne M du streptocoque est négatif.

L'examen de la fonction pulmonaire montre une insuffisance respiratoire permanente avec un rapport V E M S / C V de 39 %, in indice spirographique de 55, ces chiffres étant améliorés discrètement par l'épreuve adrénergique qui les font passer respectivement à 45 % et 61. Il existe une augmentation modérée du rapport V R / C T, 31 %. La DLAc est basse : 10 mcg.

Lors des traitements qui sont prescrits, théophylline, sympathomimétiques, vaccination anti-infectieuse, on observe des réactions dyspnéïques après des injections de C.C.B., ce qui confirme le diagnostic d'asthme infectieux, mais d'autre part beaucoup de crises surviennent sans antécédent immédiat de coryza ou de bronchite, ce qui fait penser qu'une étiologie bactérienne pourrait être associée, en relation avec un foyer de coryza chronique ou de sinusite chronique. On note que seule la corticothérapie soulage Madame L. à de fortes doses, 20 mg et plus de prednisone chaque jour.

1) Asthme infectieux avec cortico-dépendance, l'hypothèse d'une hypersensibilité retardée bactérienne est émise, mais n'a pas été confirmée (catégorie IV).

2) L'ancienneté des manifestations sur leur mode actuel est de quinze mois environ.

3) Les médications administrées sont à base de corticoïdes, 20 mg de plus de prednisone par jour.

4) Un traitement immuno-dépresseur est entrepris le 18 avril 1967. Madame L. pèse 78 kg. La dose quotidienne est de 10 mg, puis 12, puis 14 jusqu'en septembre 1967. On passe alors à 16 mg jusqu'en mars 1968, date à laquelle on baisse la dose à 10 pendant trois mois jusqu'au 15 mai 1968, date d'arrêt du traitement. La dose totale de Chlorambucil est de 5, 45 g.

5) A ce traitement, on associe la prednisone aux doses de 10 à 20 mg et les sympathomimétiques, Chilral, puis Perspiran.

6) On observe quelques épisodes d'amélioration clinique qui font espérer une rémission durable, mais les rechutes sont nombreuses, à l'occasion d'infections bronchiques, et la corticothérapie ne peut être interrompue, ni même baissée à moins de 15 mg d'une façon permanente.

La tolérance clinique et hématologique est bonne.

Est-ce la cure au MONT-DORE d'août 1968, ou bien l'action retardée du traitement qui a été la plus bénéfique, il est impossible de le dire, mais la Prednisone peut être abaissée à 6 mg par jour. En mars 1969, l'amélioration persiste.

Un asthme rebelle, cortico-dépendant, d'origine infectieuse certaine avec une hypothèse en faveur d'un asthme par hypersensibilité bactérienne, est traité par le chlorambucil pendant 13 mois. Il ne semble pas que l'amélioration obtenue par la suite doive être rapportée à l'action du traitement immunodépresseur. Il semble s'agir d'une mauvaise indication thérapeutique.

OBSERVATION N° 11

Monsieur D. Raymond est âgé de 52 ans.

C'est un emphysémateux connu depuis 13 ans, qui présente des coryzas et des bronchites fréquents. On apprend d'emblée qu'il a été opéré d'une polypose nasale en 1954 et qu'il ne souffre pas d'allergie médicamenteuse.

Il vient à la consultation pour une aggravation de sa dyspnée surtout par temps de brouillard et dans une atmosphère empoussiérée.

Le bilan allergologique montre des réactions cutanées très discrètes aux poussières de maison et aux plumes avec des aérosols-tests négatifs. La DLPn étant de 2700 mcg.

Les tests bactériens montrent une réaction cutanée, retardée au streptocoque, mais sans réaction focale. La T T L à la protéïne M du streptocoque est de 8,6 %.

L'examen de la fonction pulmonaire confirme l'emphysème connu et évoqué lors de l'examen clinique. La V R est augmenté à 2270 au lieu de 1570 et le rapport V R / C T est augmenté à 33 % au lieu de 28. Il existe un état spasmodique réversible, puisque le V E M S abaissé à 1800, passe à 2100 sous l'effet d'une épreuve adrénergique, inhalations d'Aleudrine. Dans le même temps, l'indice spirographique passe de 78 à 82, tandis que le V R diminue de 2275 à 1150.

Le traitement par les sympathomimétique, associé à la Théophylline, donne un résultat insuffisant et il est nécessaire de faire appel d'une façon permanente aux médications corticoïdes, 6 mg de prednisone par jour.

1) Le diagnostic est donc celui d'asthme cortico-dépendant avec une histoire clinique évoquant l'asthme bactérien, compliquant un état d'emphysème, avec, dans les antécédents, une intervention chirurgicale pour polypose nasale (catégorie II b).

2) L'ancienneté de l'asthme est de 13 ans environ, bien que cela soit difficile à déterminer.

3) Les traitements précédents ont consisté dans l'administration de sympathomimétiques, de Théophylline et de corticoïdes, 6 mg par jour.

4) Le traitement immuno-dépresseur par le chlorambucil a été commencé le 21 mars 1967, à raison de 10 mg par jour pendant 15 jours, puis de 12 pendant 15 jours et 14 mg par jour jusqu'à l'arrêt du traitement le 22 avril 1968, ceci pour un poids de 67 kg. La dose totale reçue est de 5,37 g en treize mois.

5) En association, une médication sympathomimétique, le Chilral et de l'Inophylline Sédative ont été associées. Il n'y a pas eu de corticoïdes.

6) Le résultat clinique fut satisfaisant : amélioration progressive, tout-à-fait franche après trois mois de traitement, la fréquence des crises passant de plusieurs par semaine à une toutes les trois ou quatre semaines. On a noté la persistance de discrètes manifestations dyspnéïques matinales, rares d'ailleurs.

La surveillance hématologique a montré une parfaite tolérance, puisque les hématies sont restées aux environs de 4 à 5000 000. Les leucocytes se sont abaissés de 7 500 à 4 500, tandis que les petits lymphocytes sont restés de l'ordre de 3 à 500.

On a noté un court épisode de prurit palpébral qui fut sans lendemain.

En conclusion, un asthme cortico-dépendant chez un sujet ayant été opéré pour une polypose nasale, dont le tableau clinique évoque un asthme bactérien, a été considérablement amélioré par l'administration de Chlorambucil pendant treize mois. Le succès clinique a permis l'arrêt total des corticoïdes.

OBSERVATION N° 12

Monsieur B. Henri est âgé de 42 ans.

Il présente depuis 1965 des manifestations dyspnéïques qui ont d'abord succédé à des épisodes de toux nocturne. Les crises apparaissent sans horaire, fréquentes, 4 à 5 fois par jour, et s'accompagnent d'une expectoration blanche tapioca, très rarement purulente. La première crise a d'ailleurs succédé à la prise d'un comprimé d'Aspro et l'on a constaté d'une façon objective que la prise d'Aspirine entraînait des crises d'asthme, de même que des manifestations cutanées.

D'autre part, il n'y a aucun trouble concernant les voies respiratoires supérieures, pas de rhinite chronique, pas de polypose nasale.

L'examen allergologique a permis de constater que les tests communs étaient positifs, mais que cette positivité n'était pas confirmée par les aérosols-tests : la dose liminaire de pneumallergènes était de 3200 mcg.

Les tests bactériens ont donné une réaction locale tout-à-fait nette au C.C.B. et au streptocoque hémolytique, retardée, mais nous n'avons pas constaté de réaction focale, probablement à cause de la corticothérapie en cours. Par ailleurs, le T T L à la protéïne M du streptocoque était de 1,5 % et le T T L à la Candidine de 15,8 %.

L'examen de la fonction pulmonaire n'a pas montré d'anomalie. La DLAc était de 495 mcg.

1) On pose le diagnostic d'asthme avec sensibilisation à l'Aspirine, d'étiologie bactérienne par assimilation, (catégorie III B).

2) L'ancienneté de l'asthme est de deux ans environ.

3) Des traitements par la théophylline et les sympathomimétiques ont été administrés. La prednisone était également utilisée d'une façon permanente au moment où le traitement immuno-dépresseur a été décidé.

4) Le traitement par le chlorambucil a été commencé en juin 1967. Monsieur B. a pris 7 comprimés de chlorambucil, soit 14 mg par jour pour un poids de 68 kg, pendant 13 mois, puis les doses ont été baissées à 3 comprimés, soit 6 mg, à cause d'une chute des leucocytes à 2900. Après un mois, nous avons repris le traitement à 5 comprimés, soit 10 mg par jour pendant un mois et abaissé de nouveau les doses à 3 comprimés pendant 5 mois, au total jusqu'au 27 février 1969, soit 20 mois de traitement avec une dose totale de 4,936 g.

5) En association, nous avons administré 4 mg de corticoïdes par jour, prednisone, pendant un mois et demi, puis un premier sevrage a échoué et l'on a dû reprendre pendant quelques jours de fortes doses, pour les baisser rapidement par la suite. En juin 1968, c'est-à-dire après un an de traitement, les corticoïdes ont pu être cessés totalement. Nous avons enchaîné un traitement de Perspiran, à raison de deux comprimés par jour, puis un comprimé par la suite.

Monsieur B. a été revu en septembre 1969. Il n'avait pas rechuté, il restait équilibré avec simplement un comprimé de Perspiran par jour. La surveillance fonctionnelle et biologique a montré une parfaite tolérance clinique, mais une baisse rapide des leucocytes en un mois et demi de 7000 à 4000, puis une élévation brusque des leucocytes à 8 000, correspondant à un épisode infectieux fagace qui a été suivi peu de temps après

d'une baisse à 4 000, puis les chiffres se sont maintenus entre 3 000 et 4 000 jusqu'à la période de baisse à 2 900, motif de la diminution des doses de chlorambucil. Nous avons noté que la courbe des petits lymphocytes suivait d'une façon à peu près parallèle celle des leucocytes, les chiffres se maintenant entre 300 et 600. Par contre, ils se sont élevés entre 1 400 et 1 600 lors des poussées leucocytaires. Les éosiniphiles se sont maintenus sans variation notable.

En conclusion, un asthme assimilé aux asthmes bactériens, avec sensibilisation à l'Aspirine et cortico-dépendance, est traité par le Chloramïnophène à la dose totale de 4,936 g, sans aucun incident. La guérison clinique se poursuit sept mois après la fin du traitement.

OBSERVATION N° 13

Monsieur J. Thornasz est âgé de 58 ans. Il est ouvrier agricole.

Il est hospitalisé en décembre 1965 pour une pneumopathie subaigué et des crises dyspnéïques avec altération de l'état général. La pneumopathie s'est constituée à la suite d'un traumatisme costal datant d'août 1965. L'interrogatoire fait apparaître des manifestations dyspnéïques en rapport avec une insuffisance respiratoire, mais il existe aussi des crises d'asthme typiques survenant apparemment sans raison.

Un examen O R L révèle la présence d'une polypose nasale que le spécialiste décide d'opérer. A cette occasion, apparaît une crise d'oedème de Quincke, s'accompagnant d'un état dyspnéïque intense qui rétrocède à l'injection intraveineuse d'un corticoïde et que l'on rapporte à la prise d'Aspirine.

On retrouve d'ailleurs à l'interrogatoire d'autres manifestations de dyspnée avec oedème de Quincke après la prise d'Aspirine.

Les tests bactériens montrent une réaction cutanée retardée au C.C.B., au protéus et au streptocoque hémolytique, mais pas de réaction syndromique. Le T T L à la protéïne M du streptocoque est positif, 7,3 %, mais il est négatif à l'Aspirine. On fait alors une vérification par test oral à l'Aspirine, qui entraîne une très forte réaction dyspnéïque avec oedème 3 heures après l'ingestion d'un quart de comprimé d'Aspirine.

Les manifestations asthmatiques se multiplient et s'aggravent et l'asthme devient cortico-dépendant.

L'examen de la fonction pulmonaire montre une forte diminution du V E M S .qui est de 1 100 au lieu de 2 760 et du rapport V E M S / C V

qui est de 38 % au lieu de 75, tandis que le V R est augmenté à 1 900 au lieu de 1 420. L'indice spirographique est lui-même abaissé à 59 au lieu de 78. L'épreuve adrénergique confirme qu'il existe un élément spasmodique, le V E M S passant alors de 1 100 à 1 700.

D'un autre côté, la DLAc est basse, 65 mcg.

L'insuffisance respiratoire entraîne d'ailleurs un retentissement cardiaque droit modéré.

1) Ainsi, on est en présence d'un asthme rebelle, cortico-dépendant, chez un sujet porteur d'une polypose et d'une allergie à l'Aspirine (catégorie IIa).

2) L'asthme remonte à plusieurs années, dont un an et demi sous contrôle médical.

3) Les traitements précédents ont consisté essentiellement dans la théophylline, les sympathomimétiques et les corticoïdes, à raison de 20 mg de Cortancyl par période de quelques jours et de 8 à 10 mg habituellement.

4) Le traitement par le chlorambucil a été entrepris le 5 août 1967, à la dose quotidienne de 1 comprimé de 0,002 g / 10 kg de poids, c'est-à-dire 5 comprimés par jour, soit 10 mg par jour. Le traitement est poursuivi pendant cinq mois, c'est-à-dire jusqu'au 20 décembre 1967. La dose totale administrée fut de 1,55 g. Le traitement fut parfaitement toléré.

5) Nous avons associé une médication sympathomimétique à action prolongée, le Perspiran, un comprimé matin et soir, mais pas de médication corticoïde.

6) L'amélioration clinique a été constatée après deux mois de traitement et s'est maintenue par la suite. Après un an d'arrêt, c'est-à-dire en janvier 1969, Monsieur J. est revu. Son état reste très satisfaisant. Il prend, comme traitement d'entretien, deux comprimés de Perspiran chaque jour. Sa fonction est très améliorée avec un V E M S de 1575 et un indice spirographique de 74. Un travail à mi-temps est dès lors envisagé.

La surveillance hématologique n'a montré aucune modification du nombre des érythrocytes. Les leucocytes se sont abaissés de 8000 à 4000, tandis que les petits lymphocytes se sont maintenus entre 600 et 1000.

En conclusion, excellent résultat du traitement immunodépresseur chez un sujet présentant un asthme cortico-dépendant avec polypose nasale et allergie à l'Aspirine.

OBSERVATION N° 14

Madame L. est âgée de 38 ans.

Elle vient à la consultation en septembre 1965 pour des crises dyspnéïques subintrantes durant depuis deux mois.

L'asthme remonte à l'enfance, mais il s'est amélioré après quelques années pour réapparaître à l'âge de 18 ans, puis à l'âge de 37 ans, avec des crises d'abord courtes et peu intenses, mais s'aggravant progressivement pour devenir bientôt subintrantes.

Les investigations conduisent à découvrir une allergie à l'Aspirine et une rhinite chronique.

Les tests cutanés aux allergènes communs sont positifs, mais les aérosols-tests infirment l'étiologie allergique commune, puisque la DLPn est élevée, 3950 mcg.

Les tests bactériens sont franchement positifs, entraînant une réaction cutanée positive au C.C.B. et au streptocoque et une réaction syndromique.

L'examen de la fonction pulmonaire montre un abaissement du V E M S qui est de 1225 au lieu de 1970, tandis que l'indice spirographique est seulement de 47 au lieu de 69.

La DLAc est basse, 15 mcg.

1) Ainsi, le diagnostic est celui d'asthme bactérien avec allergie à l'Aspirine et rhinite chronique. Cet asthme est d'ailleurs cortico-dépendant (catégorie Ia).

2) Il s'agit d'un asthme très ancien, mais les troubles actuels remontent seulement à un an.

3) Les traitements précédents sont associé en théophylline, sympathomimétique, vaccins anti-infectieux et en fin de compte, la corticothérapie fut instituée à des doses variant de 10 à 20 mg de Triamcinolone ou médication similaire chaque jour.

4) Le traitement immuno-dépresseur est administré le 20 septembre 1967, à raison de 10, 12, 14 mg par paliers de huit jours, la dose journalière de 14 mg (Mme L. pesant 68 kg), étant prescrite jusqu'au 15 février 1968, puis la dose est réduite à 12 mg jusqu'au 26 mars 1968. On se demande en réalité si le traitement a été suivi avec une parfaite régularité.

5) La corticothérapie a été associée d'une façon irrégulière et inconstante, à cause du psychisme de Madame L., à raison de 4 à 24 mg par jour.

6) L'amélioration clinique a été franche dès les premières semaines, les fortes crises ayant disparu, mais bientôt les troubles sont réapparus malgré la forte corticothérapie exigée par la malade. La surveillance de l'hémogramme n'a pas montré de modification dans le nombre des hématies, 4 500 000. Les leucocytes se sont abaissés de 11 000 à 5 500 et les petits lymphocytes de 1 300 à 700. Nous avons noté en fin de traitement une éosinophilie à 23 %.

L'asthme de Madame L., d'étiologie bactérienne, associé à une hypersensibilité à l'Aspirine et à une rhinite chronique, sur un terrain psychique très spécial, a été traité par le Chlorambucil pendant six mois. Ce traitement n'a pas permis la diminution des doses de corticoïdes.

Nous devons admettre avec six mois de recul que ce traitement fut un échec.

OBSERVATION N° 15

Madame B. Christiane est âgée de 32 ans.

Son asthme est relativement récent, puisqu'il a commencé à l'âge de 31 ans, au décours d'une bronchite. Les crises surviennent sans horaire particulier, le jour ou la nuit, débutant toujours par de la toux suivie d'une dyspnée.

Il est arrivé à plusieurs reprises que les manifestations aient franchement débuté par une bronchite aiguë et qu'elles se soient accompagnées d'une expectoration purulente. Une fois, au décours d'une bronchite, un état de mal asthmatique a justifié l'hospitalisation dans un service de réanimation.

Les tests cutanés allergiques communs aux poussières et aux plumes, ainsi qu'aux moisissures atmosphériques, de même qu'à la candidine, sont négatifs. Les aérosols de contrôle sont également négatifs.

Les tests bactériens sont positifs pour le C C B et le streptocoque, mais sans réaction syndromique. Le T T L à la protéïne M du streptocoque est de 14,7 %.

L'examen de la fonction pulmonaire montre par périodes une baisse des différentes valeurs, mais il n'y a pas en général d'insuffisance respiratoire. La DLAc est de 495 mcg, donc modérèment abaissée.

La répétition des crises, l'aggravation générale de l'asthme, la nécessité d'administrer d'une façon itérative des corticoïdes sous forme de Triamcinolone, à raison de 15 à 20 mg par jour, en plus des médications à base de théophylline et de sympathomimétiques, ont conduit à envisager un traitement immuno-dépresseur.

Le diagnostic d'asthme bactérien n'a pas été porté d'une façon formelle, mais l'on pensait pouvoir assimiler ce type d'asthme à l'asthme par hypersensibilité retardée.

1) Le diagnostic porté est donc celui d'asthme infectieux corticodépendant, sans argument formel en faveur de l'asthme bactérien (catégorie IV).

2) Les crises datent de 10 mois au moment où l'on décide le traitement immuno-dépresseur.

3) Les traitements précédents consistent dans les corticoïdes, à raison de 15 à 20 mg par jour de Triamcinolone, en association avec de la théophylline et du Perspiran.

4) Le traitement est commencé le 12.3.1968, à la dose de 3 comprimés, soit 6 mg par jour pendant 7 jours, puis 4 comprimés, soit 8 mg pendant 15 jours, puis 10 mg pendant environ deux mois (Madame B. pèse 49 kg). On cesse le traitement à cause d'une éruption urticarienne , laquelle a motivé l'interruption du traitement gynécologique inhibiteur de l'ovulation prescrit par sécurité. Puis le chlorambucil est repris du 23 juin au 9 août, à la dose de 10 mg par jour. L'arrêt du traitement est alors décidé en raison d'une baisse des leucocytes aux environs de 2 200. Madame B. a pris alors 1,30 g de chlorambucil en trois mois et demi.

5) La corticothérapie a du être maintenue à des doses variables, 8 à 12 mg par jour, en association avec deux comprimés de Perspiran.

6) Nous estimons que le traitement a été un échec, puisqu'il n'a pas évité la réapparition des crises et l'administration de médications corticoïdes.

Par la suite, les crises ont persisté et ce n'est qu'après un traitement prolongé d'antibiotiques et de corticoïdes que l'on a pu améliorer les manifestations asthmatiques. Un traitement par vaccin anti-infectieux complémentaire a également été prescrit, puis, peu à peu la rééducation respiratoire, la reprise des occupations professionnelles, la prise régulière de Perspiran, les doses de corticoïdes ont pu être progressivement abaissées, cela pendant une période d'une année.

La surveillance hématologique, au cours du traitement, a permis d'observer une chute leucocytaire à 2 200 avec une baisse des petits lymphocytes à 60. Nous avons étudié chez cette malade le T T L à la Phytohémagglutinine qui était au départ de 85 % et qui est abaissé sous l'influence du traitement à 55 %. Les hématies et les plaquettes n'ont pas subi de modification.

Un asthme cortico-dépendant, d'origine seulement infectieuse, mais probablement non lié à une hypersensibilité retardée d'origine bactérienne, a subi un traitement immuno-dépresseur au Chlorambucil pendant trois mois et demi, avec échec.

OBSERVATION N° 16

Madame C. Simone, est âgée de 55 ans, -

Elle vient à la consultation en mars 1968, parce qu'elle présente depuis plus de 10 ans du coryza avec hydrorrhée et sensation de nez bouché avec une fréquente gêne respiratoire profonde, que l'on peut assimiler à l'asthme. Les troubles n'ont pas d'horaire précis.

Madame C. déclare être très sensible à la poussière et faire souvent des bronchites l'hiver.

Dans les antécédents, on relève l'existence d'épisodes d'eczéma, une sinusite récente avec confirmation radiographique.

Les tests communs sont positifs à la poussière de maison et les aérosols-tests sont positifs à 1200 mcg, valeur que nous considérons comme limite, avec d'autre part réaction semi-retardée.

Les tests bactériens sont franchement positifs avec réaction locale au protéus et au streptocoque et réaction syndromique. Le T T L est positif à la protéïne M du streptocoque, 9,1 %.

L'examen de la fonction pulmonaire montre un déficit très modéré des diverses valeurs, sans emphysème.

1) Nous portons le diagnostic d'asthme par hypersensibilité retardée, bactérienne, avec peut-être l'association d'une allergie semi-retardée aux poussières de maison (catégorie I a).

2) L'ancienneté des troubles est de 10 ans environ.

3) Divers traitements ont été administrés, mais aucun ne précédait immédiatement le traitement immuno-dépresseur.

4) Le chlorambucil est prescrit le 28.3.1968, d'abord à la dose de 6 comprimés par jour, c'est-à-dire 12 mg pendant un mois, puis de 7 comprimés, soit 14 mg pendant le mois suivant, puis de 12 mg pendant un mois et 8 mg pendant trois semaines, pour un poids de 86 kg. On revient ensuite progressivement à la dose de 14 mg et l'on passe à nouveau à 12 mg pendant trois mois, puis 10 pendant une semaine et 8 pendant trois semaines. Le traitement est arrêté le 4.12.1968.

Les variations dans les doses sont dues à des troubles divers, petites éruptions prurigineuses, malaise, fatigue, troubles digestifs, toujours sans gravité, mais qui nous ont fait craindre une intolérance à la dose idéale. Le traitement a duré au total huit mois, la dose totale reçue ayant été de 2,216 g. Le traitement fut donc modérément toléré.

4) Il n'y a pas eu d'association médicamenteuse pendant le traitement.

6) Le coryza a totalement cessé vers le deuxième mois du traitement, mais les manifestations dyspnéïques ont persisté avec des recrudescences lors des baisses de chlorambucil. Depuis l'arrêt du traitement, Madame C. prend régulièrement 4 mg de Triamcinolone chaque jour.

Nous avons signalé que la tolérance clinique n'avait pas été bonne, mais n'avait pas fait cesser le traitement d'une façon prématurée.

La surveillance de l'hémogramme n'a pas montré de modification du nombre des hématies. Les leucocytes se sont abaissés de 6 500 à 3 000 en deux mois et demi, puis sont restés entre 4 000 et 4 500 pendant tout le traitement. Les petits lymphocytes sont passés de 1 440 à 600 et se sont maintenus aux environs de 500. Le nombre des plaquettes ne s'est pas modifié.

Nous avons noté que le T T L à la phyto-hémagglutinine était resté à une valeur un peu insuffisante, 58 % pendant le traitement et qu'il est monté à 76 % un mois après l'arrêt du traitement.

Un asthme ancien de dix ans, lié à une hypersensibilité bactérienne et peut-être aussi à une allergie semi-retardée aux poussières de maison, a été amélioré par le traitement immuno-dépresseur, nécessitant toutefois une corticothérapie de 4 mg par jour après la fin du traitement. Une désensibisation spécifique aux poussières de maison est envisagée pour compléter le traitement immuno-dépresseur. Succès incomplet et discutable.

OBSERVATION N° 17

Madame L. Maria est âgée de 60 ans.

Elle vient à la consultation en juin 1967 pour un asthme ancien datant de dix ans. Il existe un certain état d'insuffisance respiratoire auquel s'ajoutent des crises de toux spasmodique avec dyspnée. L'expectoration est souvent purulente. De plus, il existe une hypertension permanente, sur laquelle se greffent des crises hypertensives à 25.

On apprend qu'une polypose nasale a été opérée en 1966, l'attention ayant été attirée par des épisodes de sinusite. On note également des manifestations urticariennes lors de l'administration de Pénicilline et le T T L confirme cette sensibilisation allergique.

Les tests d'allergie commune entraînent des réactions cutanées immédiates aux poussières et aux plumes, mais la dose liminaire de pneumallergènes est élevée, 2 700 mcg, ce qui fait éliminer l'idée d'une allergie commune.

Les tests bactériens entraînent une réaction cutanée retardée au C.C.B., à la Candidine et au colibacille avec probablement une réaction syndromique, des quintes de toux spasmodique et un prurit de la face survenant 24 heures après les tests. Le T T L à la protéine M du streptocoque est négatif, mais il est positif, 5,4 % à la Candidine.

L'examen de la fonction pulmonaire confirme l'insuffisance respiratoire, déjà révélée par l'interrogatoire : il existe un emphysème avec baisse du rapport V E M S / C V toujours inférieur à 50 % au lieu de 74 et augmentation du volume résiduel, modérée certes.

Il existe un élément spasmodique surajouté avec épreuve adrénergique positive, le V E M S passant de 1 850 à 2 000. L'insuffisance respiratoire s'accompagne d'une désaturation au repos, 89 % au lieu de 95, avec un syndrome d'hypoxie et d'hypocapnie et légère alcalose respiratoire. La ventilation alvéolaire est normale et le T C O est normal. L'électrocardiogramme est normal.

1) Nous portons le diagnostic d'asthme d'étiologie mixte, infectieux et lié à une hypersensibilité retardée bactérienne avec polypose nasale et allergie à la Pénicilline (catégorie II b).

2) L'asthme remonte à une dizaine d'années.

C'est après une dizaine de mois que l'on prescrira le traitement immuno-dépresseur.

3) Les traitements institués sont à base de théophylline, de sympathomimétiques, d'antibiotiques et de vaccins anti-infectieux. Les corticoïdes ont amené de réelles améliorations, mais toujours de courte durée.

4) Le traitement immuno-dépresseur est entrepris le 2 avril 1968. Madame L. pèse 59 kg. On prescrit 4 comprimés, soit 8 mg par jour de chlorambucil pendant un mois, puis 5 comprimés, soit 10 mg pendant trois mois et demi, c'est-à-dire jusqu'au 22 juillet 1968, puis l'on baisse à 4 comprimés jusqu'au 5 septembre, date d'arrêt du traitement. Il existe en effet des troubles digestifs à type de diahrrées, qui ont fait réduire, puis cesser le traitement. La dose totale administrée est de 1,10 g.

5) Si l'amélioration clinique fut notée assez rapidement, après un mois et demi de traitement, des épisodes de rechutes ont nécessité l'administration de petites doses de prednisone, 4 à 8 mg par jour pendant quelques jours. On a associé en permanence une médication sympathomimétique, le Chilral ou le Perspiran.

6) Nous avons signalé une amélioration clinique assez rapide, après un mois et demi, mais avec des rechutes. Après l'arrêt du traitement, l'amélioration sera d'une durée de sept mois, entretenue par du Perspiran, de l'Inophylline, des vaccins anti-infectieux, mais pas de corticoïdes. Par la suite, les crises sont réapparues.

On peut se demander s'il s'agissait bien d'une indication formelle du traitement immuno-dépresseur et si l'importance des éléments infectieux n'était pas plus grande que l'étiologie allergique retardée, bactérienne proprement dite.

En conclusion, un asthme rebelle, d'étiologie mixte, lié à des manifestations infectieuses et à une hypersensibilité retardée bactérienne sur un fond d'insuffisance respiratoire chronique, avec polypose nasale dans les antécédents, a été traité par le chlorambucil. Le résultat fut médiocre, peut-être parce que la cause infectieuse d'action directe prédomine sur l'hypersensibilité retardée bactérienne.

Notons une intolérance clinique à type de diahrrées, tandis que la tolérance sanguine fut parfaite.

OBSERVATION N° 18

Mademoiselle H. Elodie est âgée de 57 ans,

Elle vient à la consultation en février 1968 pour des manifestations de rhinite chronique et d'hypersécrétion bronchique avec dyspnée, durant depuis deux ans. Ces troubles, continus dans la journée, sont aggravés au changement de position et tout particulièrement le matin au lever. Il n'y a pas de polypose nasale, ni d'infection sinusale, pas d'antécédents allergiques personnels, ni familiaux.

Les tests cutanés sont positifs aux allergènes communs, poussières et plumes, mais les tests par aérosols sont négatifs, la DPLn étant de 4 050 mcg.

Les tests bactériens sont franchement positifs au protéus et au C.C.B., ainsi qu'au streptocoque. Il existe une réaction focale et générale tout-à-fait franche. Le T T L est positif à la protéïne M du streptocoque.

L'examen de la fonction pulmonaire montre un discret abaissement du rapport V E M S / C V et une augmentation du rapport V R / C T à 35 %. La DLA c est de 245 mcg.

1) En somme, il s'agit d'un asthme bactérien avec peut-être une composante infectieuse (catégorie Ia).

2) L'ancienneté des troubles est de deux ans.

3) Les médications utilisées précédemment étaient des sympathomimétiques et des antibiotiques ne donnant aucune amélioration.

4) Le traitement immuno-dépresseur est commencé en avril 1968, à la dose quotidienne de 4 comprimés, soit 8 mg par jour, pour un poids de 54 kg.

5) Il n'y a pas eu d'association médicamenteuse.

6) L'amélioration clinique a été rapidement constatée, puisque début juin, la dyspnée avait disparu , et fin juin, il ne persistait qu'une toux légère avec une discrète hypersécrétion bronchique, le travail ayant été repris entre temps.

La surveillance hématologique a montré une baisse des hématies de 4 200 000 à 3 400 000. A cause de cetts baisse, la dose de Chloraminophène avait été diminuée à 6 mg pendant quelques jours seulement. Les leucocytes se sont abaissés à 3 400 et les petits lymphocytes se sont maintenus entre 300 et 400.

Revue dix huit mois plus tard, Madame H. se plaint toujours de toux et expectoration ainsi que de nombreux troubles fonctionnels divers, une composante psychique importante entrant en jeu.

Un asthme par hypersensibilité bactérienne, traité par immuno-dépresseurs, a été suivi d'un succès fugace de deux mois, avec recul ce fut un échec qu'un terrain psychiatrique semble expliquer.

OBSERVATION N° 19

Madame P. Odette est âgée de 60 ans.

Elle présente depuis de nombreuses années une polypose nasale qui a récidivé plusieurs fois, la dernière ablation datant de février 1967. Par la suite une sinusite a été soignée par lavage des sinus. C'est peu de temps après que sont apparues les premières crises dyspnéïques. Elles ont lieu essentiellement dans la journée, sans raison apparente. La mère et la grand-mère de Madame P. étaient asthmatiques.

Les tests cutanés sont positifs à la poussière de maison, faiblement aux plumes et franchement à la candidine.

Les tests bactériens sont négatifs mais il faut dire que Madame P. est sous corticoïdes lorsque cet examen est pratiqué, 12 mg de Triamcinolone par jour. Pour les mêmes raisons on ne peut attribuer de valeur au T.T.L. à la Protéïne M du Streptocoque, qui est bas, 2,8 %.

En raison de l'association d'une polypose nasale à des manifestations dyspnéïques paroxystiques survenant d'une façon répétée et tenace, sans raison apparente, qui mène le sujet à être cortico-dépendant, on assimile le tableau clinique à l'asthme bactérien.

D'autre part il existe une insuffisance respiratoire avec baisse globale de toutes les valeurs spirographiques, le rapport V E M S / C V étant de 38 % au lieu de 71 et l'indice spirographique de 35 au lieu de 59. Le rapport V R / C T est de 43 %. L'épreuve adrénergique met en évidence un état spasmodique discret, le V E M S passant de 700 à 875 et l'indice spirographique de 35 à 39.

1) Le diagnostic présumé est celui d'asthme bactérien avec polypose nasale, catégorie II B.

2) L'ancienneté des troubles est de un an environ lorsque l'on commence le traitement immuno-dépresseur.

3) Les traitements précédents ont consisté dans l'administration de Triamcinilone, 12 mg par jour environ.

4) Le traitement par le chlorambucil est prescrit à partir du 4 avril 1968, d'abord, pour un poids de 54 kg, à raison de 4 comprimés soit 8 mg par jour pendant 15 jours, puis 5 comprimés soit 10 mg par jour pendant deux mois, puis 8 mg par jour pendant deux mois, puis 4 mg pendant deux mois, puis 8 mg pendant un mois, puis 10 mg pendant quatre mois et demi date de l'arrêt. On a observé en effet des modifications de l'hémogramme et en particulier une baisse leucocytaire importante et cela a justifié les modifications des doses puis l'arrêt du traitement, qui a duré dix mois et demi, la dose totale reçue étant de 2,790 g de chlorambucil.

5) En association, la Triamcinolone a été prescrite à raison de 8 mg par jour pendant un mois et demi puis de 4 mg pendant un mois. L'amélioration clinique a permis une interruption complète de la Triamcinolone pendant quatre mois. Mais la diminution du chlorambucil à 4 mg par jour a peut être été la cause de quelques troubles qui ont été vite jugulés par l'augmentation du chlorambucil. Par ailleurs le Perspiran a été associé pendant une longue période.

Lors de l'interruption du traitement , Madame P. ne prenait plus de corticoïdes depuis trois mois sauf pour un accès grippal qui avait duré quelques jours.

6) Les résultats cliniques viennent d'être envisagés, ils furent satisfaisants. Ajoutons que l'amélioration s'est prolongée plusieurs mois avec seulement un traitement d'entretien d'un comprimé de Perspiran par jour.

La tolérance clinique a été très bonne et la surveillance de l'hémogramme n'a montré qu'un inident concernant une baisse subite des leucocytes qui a motivé l'arrêt du traitement pendant cinq jours. Le détail des valeurs figure sur le tableau. Le nombre des petits lymphocytes s'est abaissé souvent à moins de 2 00 .

La surveillance du T.T.L. à la phyto-hémagglutinine n'a pas montré de modification au cours du traitement, si ce n'est au troisième mois un abaissement à 58 % au lieu de 78 au départ.

En conclusion un asthme rebelle cortico-dépendant survenant au décours d'une polypose nasale a été traité par le chlorambucil, permettant un sevrage complet des corticoïdes. Le résultat fut excellent.

OBSERVATION N° 20

Madame T. Marie-France est âgée de 29 ans.

Elle vient à la consultation en janvier 1967 pour des crises dyspnéïques survenues un mois plus tôt, au décours d'une bronchite infectieuse d'allure banale. Les troubles coïncident avec le début d'une quatrième grossesse assez mal acceptée.

Les crises surviennent le soir ou la nuit, sont de courte durée au début , mais bientôt la fréquence et l'intensité s'accentuent.

Des investigations sont entreprises et l'on découvre une polypose nasale qui sera opérée en octobre 1967. L'interrogatoire nous apprend qu'il existe une sensibilisation franche à l'Aspirine.

Les tests d'allergie commune sont positifs à la poussière de maison et aux plumes, mais la dose liminaire de pneumallergènes, poussières, est élevée, 2 700 mcg, ce qui exclu l'allergie commune.

Les tests bactériens ne donnent pas de réaction ni locale, ni syndromique, mais le T T L à la protéïne M est de 6,6 %.

Au cours des premiers mois d'observation, on constate que la fonction pulmonaire, qui était normale en janvier, s'altère en même temps que se multiplient les crises d'asthme. En juin 1967, le rapport V E M S / C V est abaissé à 57 % au lieu de 82 et l'indice spirographique est de 54 au lieu de 66.

La DLAc est basse, 45 mcg.

Malgré le traitement symptomatique fondé sur les broncho-dilatateurs, Théophylline et sympathomimétiques, les vaccins anti-infectieux et même les corticoïdes par courtes périodes, les crises d'asthme récidivent.

1) En présence de ce tableau clinique, on porte le diagnostic d'asthme tenace, d'étiologie en partie infectieuse. On note l'existence d'une polypose nasale, d'une allergie à l'Aspirine, que l'on rapproche du caractère rebelle de l'asthme (catégorie IIa).

2) L'ancienneté de l'asthme sous son aspect actuel remonte donc environ à un an et demi, au moment où sera commencé le traitement immuno-dépresseur.

3) Les médications administrées jusque là ont été des dérivés de la Théophylline, des sympathomimétiques, une vaccination anti-infectieuse, une corticothérapie d'une façon brève, mais itérative.

4) Après que l'on se soit assuré qu'une nouvelle grossesse n'était pas en cours et que la garantie contre l'éventualité d'une gestation ultérieure était assurée par un traitement inhibiteur de l'ovulation, un traitement immuno-dépresseur a été prescrit à raison de 8 mg par jour du 13 avril 1968 , jusqu'au 14 janvier 1969, c'est-à-dire pour une durée de 9 mois à la dose totale de 2,208 g de Chlorambucil, pour un poids de 42 kg.

5) La Triamcinolone a été associée au traitement pendant deux mois, à raison de 8 mg par jour, puis les doses ont été baissées progressivement jusqu'à 2 mg par jour. Les médications sympathomimétiques furent continuées, Chilral ou Perspiran, c'est-à-dire sympathomimétiques à action prolongée.

6) L'amélioration s'est manifestée après le premier mois du traitement, les grandes crises dyspnéïques ayant disparu complètement depuis le début. Il n'y a pas eu d'incident clinique et le traitement a été parfaitement bien toléré, tant sur le plan hématologique que sur le plan clinique. On a observé après deux mois une chute des petits lymphocytes, de 2 700 à 456/mm3. Par la suite la dose quotidienne de Triamcinolone a dû être portée à 4 mg.

Le succès du traitement de Madame T. dans un asthme ancien d'un an et demi, mais associé à une polypose nasale et une allergie à l'Aspirine, résistant aux médications habituelles, fut total, avec utilisation d'une dose minime de Triamcinolone, 2 mg par jour, puis 4 mg.

OBSERVATION N° 21

Madame B. Augustine est âgée de 62 ans.

Elle vient consulter en septembre 1967 pour un asthme apparu au décours d'une bronchite un an plus tôt. Les crises sont surtout nocturnes, elles débutent par la toux et se terminent par une expectoration mousseuse, non purulente. Elles sont calmées par l'Aminophylline et le Soludécadron.

Divers traitements ont été administrés, théophylline, sympathomimétiques, corticoïdes, vaccination par le C.C.B. et antibiotiques. On a noté d'ailleurs que le syndrome dyspnéïque de Madame B. s'était aggravé après chaque injection de C.C.B. et elle présente un état dyspnéïque permanent confinant à l'état de mal.

Les tests communs sont négatifs.

Les tests bactériens entraînent une réaction retardée, cutanée au C.C.B., ainsi qu'une réaction syndromique survenant vers la 48e heure. Le T T L à la protéïne M du streptocoque est positif à 13,6 %. On peut parler d'asthme bactérien, mais l'on ne peut exclure la participation possible d'une composante infectieuse.

L'examen de la fonction pulmonaire montre un V E M S abaissé à 1175 au lieu de 1760, sans augmentation du V.R. L'épreuve adrénergique est franchement positive.

L'insuffisance respiratoire modérée de Madame B. ne s'accompagne pas de retentissement cardiaque.

1) L'asthme de Madame B. peut être rangé dans la catégorie Ia.

2) L'ancienneté des crises remonte seulement à un an.

3) Les diverses médications de l'asthme ont été toutes essayées, rappelons qu'il s'agit de théophylline, sympathomimétiques, antibiotiques, vaccins anti-infectieux et corticothérapie.

4) Le traitement immuno-dépresseur est commencé le 29 mai 1968 à la dose de 6 comprimés, soit 12 mg par jour jusqu'au 5 juillet, pour un poids de 64 kg. La dose est baissée à 4 comprimés, c'est-à-dire 8 mg à cause d'une diminution du nombre des plaquettes de 295 000 à 110 000. Puis le traitement est arrêté prématurèment le 25 juillet 1968 à cause de: douleurs diffuses et sensation de malaise, sans trouble hématologique particulier.

Le traitement a donc duré deux mois et la dose totale reçue est de 0,644. Le traitement a donc été toléré avec quelques incidents et finalement a du être interrompu.

5) Les médications associées étaient la prednisone à raison de 4 mg par jour, le Perspiran à raison de 2 comprimés par jour et la théophylline.

6) L'amélioration clinique a été très rapide, puisque pendant le premier mois du traitement, une seule crise a été notée avec d'ailleurs une hyperleucocytose à 11 700, soulignant l'origine infectieuse de cette poussée d'asthme.

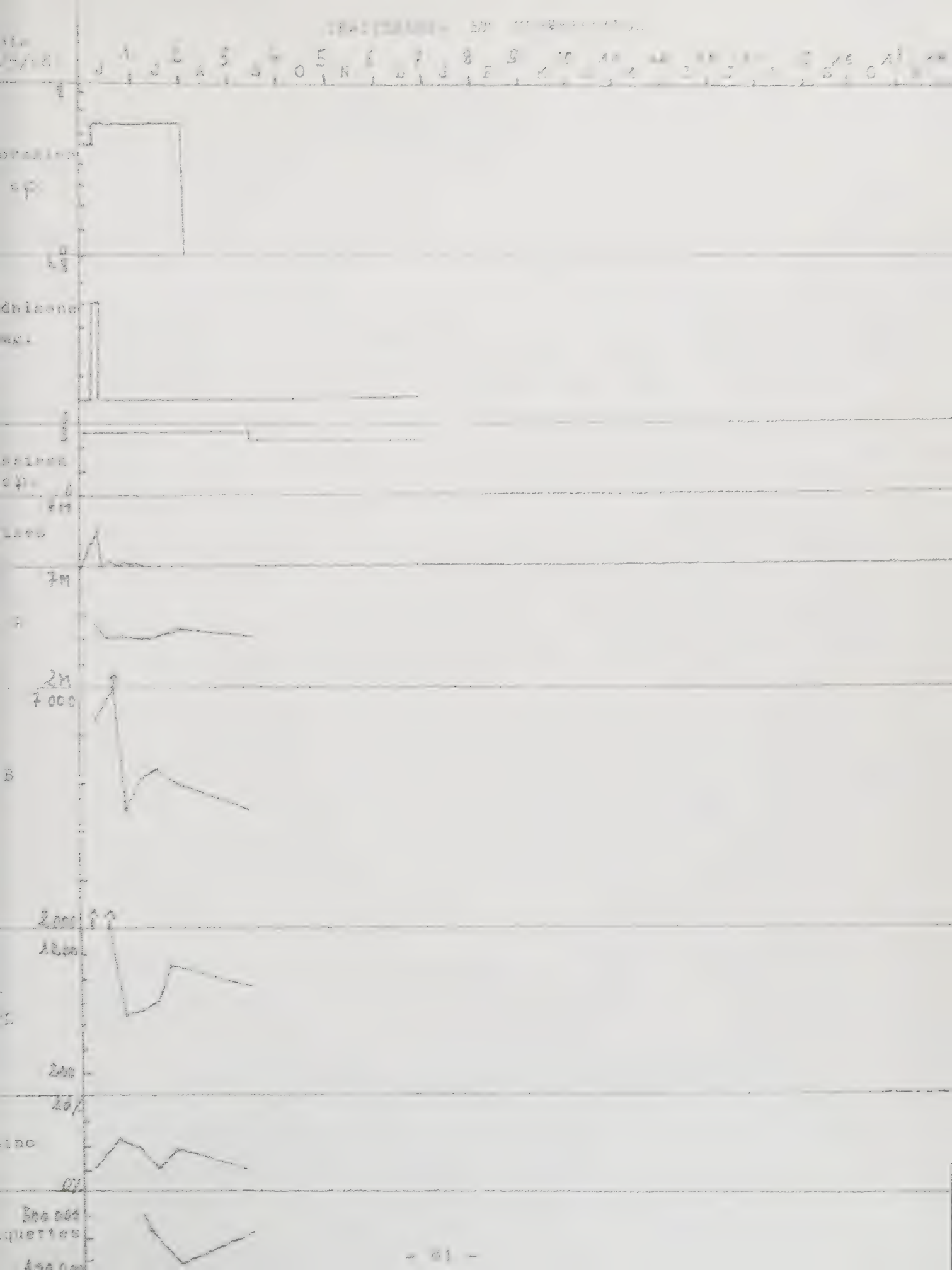
Par la suite, une seule crise a été notée, encore une fois à l'occasion d'un accès grippal au cours des sept mois qui ont suivi l'arrêt du traitement.

Nous remarquons que la chute des plaquettes qui a motivé l'arrêt du traitement, a été très vite réparée et d'autre part que les douleurs diffuses signalées ont été sans lendemain.

La courbe des hématies est restée stable entre 4 et 5 000 000. Les leucocytes se sont abaissés entre 4 et 5 000 et les petits lymphocytes se sont rapidement abaissés de 1 700 à 700.

En somme, un asthme bactérien avec une composante infectieuse a été traité avec succès par le traitement immuno-dépresseur, mais on a dû garder des doses faibles de prednisone, qui, il est vrai, précédemment ne donnait pas de résultat.

Le traitement a été arrêté prématurément en raison de douleurs diffuses d'ailleurs sans lendemain et l'amélioration s'est poursuivie pendant 7 mois après l'arrêt du traitement.



OBSERVATION N° 22

Monsieur V. Roger est âgé de 38 ans.

Son asthme date du mois d'août 1965. Pendant l'année 1966 plusieurs hospitalisations ont été nécessaires en raison de crises d'asthme particulièrement rebelles, s'accompagnant d'un retentissement cardiaque droit avec surcharge auriculaire et ventriculaire. Les crises surviennent sur un fond de dyspnée permanente et nécessitent l'administration journalière de 15 mg de prednisone. Le sujet est un emphysémateux, éthylique notoire et a présenté des troubles psychiques nécessitant l'hospitalisation en milieu spécialisé.

Les crises surviennent sans rythme particulier, souvent nocturnes, durent deux heures environ. Entre les crises existent une dyspnée d'effort et fréquemment une toux sans expectoration.

On ne relève aucun antécédent allergique, pas d'infection chronique des voies respiratoires supérieures, une bronchite chaque hiver sans aggravation des troubles dyspnéïques. On note de plus un fait très important, les crises d'asthme sont déclenchées par la prise d'aspirine. Un T.T.L. à l'aspirine confirmera cette allergie médicamenteuse avec une positivité de 7,2 %.

Les tests cutanés sont positifs aux poussières de maison et à la candidine mais les aérosols tests infirment le diagnostic d'allergie commune avec une dose liminaire de pneumallergènes de 3 750.

Les tests bactériens sont positifs, avec réaction cutanée à la 48e heure au C.C.B., mais sans réaction syndromique mais il faut dire que l'on n'a pas pu supprimer les corticoïdes pendant la période des tests, ce qui empêche d'apprécier l'existence d'une réaction syndromique.

L'examen de la fonction pulmonaire fait apparaître une insuffisance respiratoire permanente, avec une baisse du V E M S à 550 au lieu de 2 790, du rapport V E M S / C V à 23 % au lieu de 77 et de l'indice spirographique à 43 au lieu de 78. Il existe une élévation du rapport V R / C T à 35 %. Cet état retentit sur l'hématose puisque la saturation est de 90 % au lieu de 95, la pO2 de 74 au lieu de 80 et la pCO2 est élevée à 50 au lieu de 40.

La DLAc est basse, 15 mcg.

1) On peut porter le diagnostic d'asthme supposé bactérien associé à une allergie à l'aspirine, catégorie II B.

2) L'ancienneté de l'asthme est de trois ans environ.

3) Le traitement administré au moment où l'on commence le chlorambucil est la corticothérapie à raison de 15 mg par jour de prednisone.

4) Le traitement immuno-dépresseur est commencé le 1er août 1968 à raison de 6 comprimés soit 12 mg par jour, pour un poids de 63 kg. Il a été prolongé pendant sept mois, jusqu'au 28 février 1969. La dose totale est de 2,52 g.

5) La corticothérapie a été prescrite à raison de 16 mg de Triamcinolone les premiers jours puis 12, puis 8 pendant trois mois. L'état respiratoire s'améliorant progressivement, la corticothérapie a pu être arrêtée définitivement après quatre mois de traitement.

De plus il était associé deux comprimés de Perspiran et de la théophylline ainsi que de l'Equanil chaque jour.

6) L'amélioration clinique a été tout-à-fait spectaculaire, puisqu'au bout de quatre mois l'on a pu cesser totalement la corticothérapie. Un traitement de théophylline et de Perspiran suffit à juguler les quelques crises nocturnes qui ont pu persister par la suite.

On a noté une amélioration de l'examen spirographique avec élévation du V E M S à 900; l'indice spirographique à 53 et de la normalisation des gaz du sang.

La tolérance médicamenteuse a été parfaite, aucun incident clinique ou biologique n'a été observé. Le nombre des hématies ne s'est pas modifié, les leucocytes ont baissé à 5 000. On aurait voulu observer une baisse plus importante des petits lymphocytes : ils se sont maintenus aux environs de 1 000.

En conclusion : un asthme rebelle cortico-dépendant assimilé à un asthme bactérien avec allergie à l'aspirine, désaturation et retentissement cardiaque a bénéficié d'un traitement immuno-dépresseur par le chlorambucil, lequel a été suivi d'une amélioration spectaculaire permettant le sevrage progressif des corticoïdes et le retour à la normale des gaz du sang.

OBSERVATION N° 23

Madame V. Blanche est âgée de 50 ans.

Elle est suivie à la consultation depuis 1966 pour un état asthmatique très ancien, puisque les premiers troubles remontent à l'âge de 13 ans.

Les crises surviennent sans raison, surtout la nuit et cèdent à l'injection de théophylline et de Celestène. Elles s'accompagnent d'un état anxieux particulièrement marqué.

Les antécédents familiaux sont d'ailleurs chargés en asthme et emphysème.

Elle-même a de très fréquents coryzas et bronchites et les crises sont parfois déclenchées par un épisode infectieux.

Les tests communs sont positifs à la poussière, aux plumes et à la candidine, mais la dose liminaire de pneumallergènes de poussières est relativement élevée, 1 200 mcg, si bien que l'on n'a pas retenu l'étiologie allergique immédiate.

Par contre, les tests bactériens ont entraîné une réaction locale retardée au C.C.B., avec une réaction syndromique tout-à-fait typique. Le T T L à la protéïne M du streptocoque est positif à 14 %.

Par ailleurs, la fonction pulmonaire est diminuée avec un V E M S de 1 200 au lieu de 1 910 et un rapport V E M S / C V de 55 % au lieu de 76 %. L'indice spirographique est de 48 au lieu de 59. Le V R est augmenté à 1 800 et le rapport V R / C T est de 45 %. Il existe donc un emphysème net.

L'épreuve adrénergique montre l'existence d'un spasme discret et d'autre part, la DLAc est très basse, 15 mcg.

Les thérapeutiques administrées ont été nombreuses et Madame V. est devenue cortico-dépendante, la Triamcinolone étant administrée journellement à la dose de 4 mg.

1) Au total, le diagnostic est celui d'asthme par hypersensibilité retardée bactérienne, catégorie I a, avec une composante infectieuse et très probablrement psychopatique chez une obèse de 86 kg, insuffisante respiratoire avec cortico-dépendance.

2) L'asthme lui-même est très ancien, puisqu'il remonte à l'âge de 13 ans. Ce n'est que depuis trois ans environ que l'asthme a pris son aspect actuel.

3) Les traitements institués ont été multiples, essai de vaccination par le C.C.B., sympathomimétiques avec tendance à l'intoxication, (10 pulvérisations par jour d'un produit à base d'Aleudrine), corticothérapie permanente à raison de 4 mg de Triamcinolone, doses très majorées en période de crise.

4) Le traitement par le chlorambucil est entrepris le 3.10.1968, à raison de 6 comprimés par jour, soit 12 mg, pendant 14 jours, puis 7 par jour, soit 14 mg pendant deux mois et enfin 8 comprimés, soit 16 mg pendant deux mois. Au total, le traitement est poursuivi jusqu'au 11.2.1969. Il a duré 4 mois, la dose totale ayant été de 1,80 g.

5) Au traitement a été associée l'administration de deux comprimés par jour de Perspiran, d'Inophylline sédative et d'un fluidifiant bronchique. La corticothérapie a pu être cessée dès le début du traitement.

6) Madame V. a été améliorée par le traitement immuno-dépresseur, ce qui a permis de supprimer les corticoïdes. Elle a été revue régulièrement depuis l'arrêt du traitement, traitée simplement par deux comprimés de Perspiran et d'Inophylline Sédative chaque jour. Six mois plus tard, elle a présenté une rechute à l'occasion d'une bronchite, rechute vite jugulée par l'administration pendant quelques jours d'une médication corticoïde. Lors du dernier examen, en novembre 1969, Madame V. prenait chaque jour 2 mg de Triamcinolone, en plus du Perspiran.

La tolérance hématologique a été parfaite puisque les érythrocytes se sont maintenus entre 4 et 5 000 000, les leucocytes se sont abaissés de 9 000 à 5 500 et le nombre des petits lymphocytes a oscillé entre 800 et 200, l'éosinophilie s'est maintenue à 5 %. Il n'y a pas eu de Thrombopénie.

En conclusion, un asthme très ancien d'étiologie bactérienne, avec composante infectieuse et psychique, est amélioré considérablement par un traitement immuno-dépresseur d'une durée de 4 mois. Cette médication a permis, dans un premier temps, de sevrer la malade en corticoïdes, puis des doses minimes ont dû être reprises.

OBSERVATION N° 24

Monsieur C. Jean est âgé de 49 ans.

Son asthme remonte à l'âge de 17 ans, puis peu à peu les accès deviennent plus intenses à chaque épisode bronchique et s'accompagnent d'expectorations purulentes et de fièvre. Monsieur C. est très sensible aux odeurs irritantes, mais de plus les crises surviennent également indépendamment des poussées infectieuses. La prise d'Aspirine déclenche des manifestations dyspnéïques et cutanées et le T T L à l'Aspirine est d'ailleurs très positif, 12,5 %.

Monsieur C. est de plus un grand neurotonique très anxieux, au psychisme fragile.

Si les tests cutanés sont positifs à la poussière et aux plumes, les aérosols-tests sont négatifs avec une dose liminaire de pneumallergènes de 4 200 mcg.

Les tests bactériens, pratiqués malheureusement sous traitement cortisonique majeur, sont négatifs, pas de réaction locale, ni focale, mais le T T L à la protéïne M du streptocoque est positif à 7 %.

L'examen de la fonction pulmonaire montre un déficit modéré, avec un rapport V E M S / C V de 57 % au lieu de 76, avec une augmentation permanente du volume résiduel. La DLAc est de 95 mcg.

1) Nous assimilons à l'asthme bactérien, cet asthme, survenant tantôt lors d'épisodes infectieux, tantôt d'une façon spontanée, associé à une allergie à l'Aspirine (catégorie II B).

2) L'ancienneté de l'asthme est grande, puisqu'il remonte à 17 ans. On ne peut dire depuis combien de temps on peut le considérer comme un asthme bactérien.

3) Le traitement précédent consiste dans l'administration itérative de médications corticoïdes à des doses souvent élevées, 25 à 30 mg de prednisone.

4) Le traitement par le chlorambucil est commencé le 4 novembre 1968, à la dose de 6 comprimés, soit 12 mg par jour, pour un poids de 72 kg. Une fois son traitement mis en route, Monsieur C. a quitté notre Service pour se rendre dans le Midi de la France. Nous n'avons pas eu de nouvelles de lui.

5)Les médications associées furent la Triamcinolone, à raison de 12 mg par jour au début, puis de 4 mg quelques semaines plus tard. On a associé deux comprimés par jour de Perspiran, ainsi que des anxiolytiques.

6) Nous ne pouvons pas apprécier les résultats du traitement chez ce malade. Nous avons voulu rapporter son observation parce qu'elle constitue un exemple de cas dans lequel nous avons crû pouvoir instituer un traitement par le Chloraminophène.

En conclusion, un asthme infectieux et d'étiologie bactérienne avec sensibilisation à l'Aspirine, est traité par le Chloraminophène. Le malade ayant quitté la région, nous n'avons pas eu de ses nouvelles.

OBSERVATION N° 25

Madame C. Suzanne est âgée de 46 ans.

Son asthme dure depuis cinq ans, lorsqu'elle vient consulter pour la première fois en août 1967. Les crises étaient jusqu'alors espacées et calmées par la théophylline et plus récemment par un sympathomimétique, l'Alupent. Les fréquentes bronchites avec expectoration purulente et hyperthermie n'entraînaient pas forcément une aggravation de l'asthme. Les crises sont surtout nocturnes, sans prédominance selon les saisons. Dans la famille, il y a d'autres asthmatiques, en particulier les parents de Madame C.

Les tests d'allergie commune sont positifs aux poussières et aux plumes, à la candidine et aux moisissures, mais la dose liminaire de pneumallergènes est trop élevée, 2 700 mcg, pour que l'on puisse considérer qu'il y a une allergie commune.

Les tests bactériens entraînent une réaction locale retardée au C.C.B. et au streptocoque, mais sans réaction syndromique.

De plus, à l'occasion d'un abcès dentaire, un traitement antibiotique entraîne un état de mal asthmatique et l'on constate une hypersensibilité à la Pénicilline, avec un T T L à 5,7 %.

L'examen de la fonction pulmonaire montre un abaissement du rapport V E M S / C V à 51 % au lieu de 75, mais il n'y a pas d'augmentation du volume résiduel. Il existe un élément spasmodique bronchique révélé par l'épreuve à l'Aleudrine : le V E M S passe de 1 300 à 1575 et l'indice spirographique de 53 à 57. La DLAc est basse, 15 mcg.

Des divers traitements suivis, théophylline, sympathomimétiques (Perspiran) donnent une amélioration incomplète et Madame C. prend régulièrement 10 à 15 mg de Cortancyl chaque jour.

Après plusieurs mois d'observation, on admet que cet asthme désormais ancien de cinq ans chez une bronchitique, étiqueté d'abord infectieux, mais se manifestant par des crises en dehors de toute infection respiratoire aiguë, doit être assimilé aux asthmes bactériens. Il est apparu que l'allergie à la Pénicilline était un facteur de gravité et que la cortico-dépendance et les abus en médications corticoïdes étaient des éléments de gravité pronostique, c'est pourquoi le traitement immuno-dépresseur a été prescrit.

1) Le diagnostic est celui d'asthme bactérien par assimilation avec allergie à la Pénicilline et cortico-dépendance (catégorie III).

2) L'ancienneté de l'asthme est de cinq ans environ.

3) La principale médication associée est la prednisone : 10 à 15 mg par jour.

4) Le chlorambucil est commencé le 29 novembre 1968, à raison de 4 comprimés, soit 8 mg par jour, jusqu'au 13 janvier 1969, puis à raison de 6 comprimés, soit 12 mg par jour jusqu'à l'arrêt du traitement le 3 mars 1969, ceci pour un poids de 62 kg. La dose totale est de 1 g pour un traitement de trois mois.

5) Comme médications associées, on a prescrit théophylline d'une part, et Cortancyl à la dose de 10 mg par jour, dose que l'on a essayé de réduire, 10 mg tous les deux jours à la fin du traitement et cinq mois plus tard, 5 mg tous les deux jours.

6) La tolérance clinique et hématologique fut excellente, il n'y a pas eu de modification du nombre des hématies, les leucocytes se sont abaissés de 7 000 à 4 000 et les petits lymphocytes ont varié de 350 à 1 400. Les crises se sont considérablement améliorées, permettant la réduction des doses de corticoïdes.

En conclusion, un asthme infectieux assimilé à un asthme bactérien avec sensibilisation à la pénicilline, cortico-dépendant, est traité par le chlorambucil. Ce traitement permet de diminuer la dose quotidienne de corticoïdes que l'on réduit de 10 mg à 2,5 mg par jour.

OBSERVATION N° 26

Madame V. Nicole est âgée de 35 ans.

Elle se plaint d'un asthme qui remonte à l'âge de 24 ans, qui a succédé à un coryza spasmodique non périodique et non purulent. Les crises surviennent en fin d'après-midi et durent parfois plusieurs jours avec aggravation nocturne. Entre les crises, il ne persiste aucune gêne respiratoire, pas de dyspnée d'effort. Les périodes de calme peuvent atteindre plusieurs semaines. On ne note pas d'allergie médicamenteuse, ni alimentaire.

Madame V. a présenté dans sa première enfance un eczéma qui persiste encore sous une forme très atténuée. Son fils a eu lui-même de l'eczéma et quelques manifestations dyspnéïques.

Les tests cutanés communs sont positifs aux poussières, aux plumes et aux moisissures et la dose liminaire de pneumallergènes est basse, 450 mcg. Les tests bactériens entraînent des réactions locales, faiblement positives pour le streptocoque et le C.C.B., sans réaction syndromique. Le T T L à la protéïne M du streptocoque est de 9,2 %.

L'examen spirographique montre une diminution très modérée de la fonction pulmonaire. La DLAc est basse, 45 mcg.

Madame V. est peu soulagée par les sympathomimétiques et l'eczéma latent contre-indique la corticothérapie.

Il nous semble que, malgré les tests communs positifs et la DPLn basse, il y a une discordance avec l'histoire clinique de cet asthme rebelle et capricieux, dont les crises se prolongent parfois plusieurs jours.

Nous hésitons à proposer un traitement de désensibilisation, nous craignons qu'il ne soit pas efficace à cause de ce contexte clinique et nous croyons pouvoir conseiller un traitement immuno-dépresseur.

Nous avons conseillé l'administration de 5 comprimés, soit 10 mg par jour de chlorambucil, pour un poids de 52 kg. Nous n'avons pas revu Madame V. et nous ne connaissons pas la suite des évènements.

OBSERVATION N° 27

Madame G. Pierrette est âgée de 24 ans.

Elle consulte pour la première fois en janvier 1968 pour des crises dyspnéïques. L'asthme dure alors depuis un an. Il est apparu après quelques semaines de toux nocturne, sans expectoration. Actuellement, les crises surviennent plusieurs fois par semaine sur un fond dyspnéïque continu et Madame G. est en permanence sous corticothérapie, 10 à 30 mg de prednisone chaque jour. Son état fut compliqué à plusieurs reprises et des hospitalisations ont eu lieu dans divers hôpitaux de province et de Paris. L'enquête allergologique fut négative. Des traitements antibiotiques et corticoïdes ont été prescrits au cours de ces hospitalisations en raison de signes d'infection bronchique typiques, ces traitements amenant une sédation des troubles pendant quelques semaines seulement. Nous ne trouvons aucun antécédent allergique, ni personnel, ni familial, et nous remarquons un certain état d'anxiété.

Les tests cutanés communs sont faiblement positifs aux poussières et aux plumes. La réaction est franche pour la candidine. Les aérosols-tests à la poussière infirment une allergie commune, la DLPn étant de 3000 mcg.

Les tests bactériens donnent une réaction retardée au C C B, mais sans réaction syndromique. Le T T L à la protéïne M du streptocoque est de 7,2 %, mais le taux est bas pour la candidine, 2,1 %.

L'examen de la fonction pulmonaire est satisfaisant, toutes les valeurs étant supérieures à la normale. On observe toutefois par l'épreuve adrénergique un petit élément spasmodique. La DLAc est basse, 15 mcg.

La conclusion logique de ce bilan est que l'on est en présence d'un asthme infectieux et l'on essaie un traitement par les antibiotiques en cures prolongées avec corticoïdes à faibles doses et sympathomimétiques à action prolongée, le Perspiran, enfin la théophylline et les vaccins anti-infectieux. On ajoute un traitement neuroleptique par Insidon et Séresta.

Le résultat est médiocre, l'aggravation constante des troubles nécessite une corticothérapie de plus en plus importante, si bien que l'on se demande si l'infection n'a qu'un rôle direct sur les bronches et si l'on n'est pas en présence d'un asthme par hypersensibilité bactérienne justiciable d'un traitement immuno-dépresseur.

1) Le diagnostic est celui d'asthme infectieux, cortico-dépendant, mais l'on émet l'hypothèse qu'il pourrait s'agir d'un asthme bactérien susceptible de s'améliorer par un traitement immuno-dépresseur (catégorie IV).

2) L'ancienneté des troubles remonte à deux ans, au moment où le traitement est institué.

3) Le traitement préalable consiste dans les antibiotiques et les corticoïdes, ainsi que théophylline, Perspiran et vaccins anti-infectieux.

4) Le traitement par le chlorambucil est institué le 23 janvier, à raison de 5 comprimés, soit 10 mg par jour, pour un poids de 53 kg. Il est cessé le 23 mars 1969, car il nous apparaît qu'il n'est pas nécessaire de continuer au-delà de cette date un traitement, dont l'action n'est pas manifeste, dans un cas où l'indication était discutable. La dose totale est de 0,60 g.

5) On a associé au traitement la Triamcinolone à des doses variant de 4 à 24 mg, ainsi que le Perspiran.

6) Les crises se sont succédées avec la même fréquence, une à plusieurs fois par semaine, ce qui explique les fortes doses de Triamcinolone si souvent répétées. La médication a été parfaitement tolérée, mais fut inefficace.

En conclusion, un asthme infectieux, cortico-dépendant, est traité sans succès par le chlorambucil. Le traitement est arrêté au bout de deux mois à cause de son inefficacité. Echec.

OBSERVATION N° 28

Madame P[illegible]l Mariette est âgée de 46 ans.

Elle vient à la consultation le 1er octobre 1968 pour un asthme ancien, remontant à l'enfance, mais beaucoup plus intense depuis quatre ans.

Un eczéma atopique est apparu dès la première enfance, suivi de manifestations asthmatiques à l'âge de trois ans. Depuis quelques années, les crises paroxystiques surviennent sur un état dyspnéïque permanent, non influencé par les saisons. Les crises sont à prédominance nocturne, s'accompagnant d'une expectoration peu abondante et claire.

L'apparition d'une crise dyspnéïque à la suite de l'utilisation d'un suppositoire de Pénicilline a attiré l'attention sur une sensibilisation à cette médication.

Les médications diverses, corticoïdes, ephédrine, théophylline, n'ont apporté ques des améliorations très passagères et Madame P. a fini par abuser des inhalations d'Aleudrine et le premier examen montre des signes d'intoxication adrénergique avec à l'électrocardiogramme, une surcharge auriculaire droite, une tension artérielle de 17-11.

Les investigations faites par la suite, montrent des tests positifs aux poussières et aux plumes, mais on ne retient pas l'hypothèse d'une étiologie allergique commune, car les tests bactériens mettent en évidence une réaction locale retardée au C C B ainsi qu'une réaction syndromique tout-à-fait typique. Le T T L à la protéïne M du streptocoque est de 11,4 % et d'autre part, le T T L à la Pénicilline est également très positif à 7,4 %.

L'examen de la fonction pulmonaire, pratiqué une fois conjuré l'intoxication adrénergique, montre une insuffisance respiratoire modérée.

1) Madame P. présente donc un asthme par hypersensibilité retardée bactérienne, s'accompagnant d'une allergie à la Pénicilline (1a).

2) L'ancienneté de l'asthme de Madame P., sous sa forme bactérienne, remonte à 3 ou 4 ans. Il a succédé dans le temps à un asthme datant de l'enfance et qui peut-être était d'une nature différente.

3) Les médications administrées précédemment étaient des corticoïdes, de la théophylline et des sympathomimétiques avec intoxication à ces derniers.

4) Le traitement immuno-dépresseur a été commencé le 4 février 1969, pour 65 kg de poids corporel, à raison de 5 comprimés, soit 10 mg par jour pendant 8 jours, puis 6, soit 12 mg jusqu'au 6 août, date de l'arrêt du traitement. On a interrompu le traitement pendant quelques jours, en avril, en raison d'un retard de règles, mais la constatation d'un diagnostic biologique de grossesse négatif a permis de reprendre la médication. Au total, le traitement a duré 5 mois $\frac{1}{2}$ et la dose reçue fut au total de 2 g.

5) Pendant les 15 premiers jours du traitement, Madame P. a continué la prise de 24 mg de Triamcinolone chaque jour, puis elle a baissé progressivement jusqu'au sevrage complet, mais la réapparition de quelques manifestations dyspnéïques a nécessité la reprise d'un traitement de 4 mg de Triamcinolone, qui a été poursuivi pendant toute la durée du traitement, associé à 2 comprimés par jour de Perspiran. Depuis l'arrêt du Chloraminophène, Madame P. a pu d'ailleurs diminuer la dose quotidienne de Triamcinolone à 2 mg, puis à 1 mg à partir d'octobre 1969.

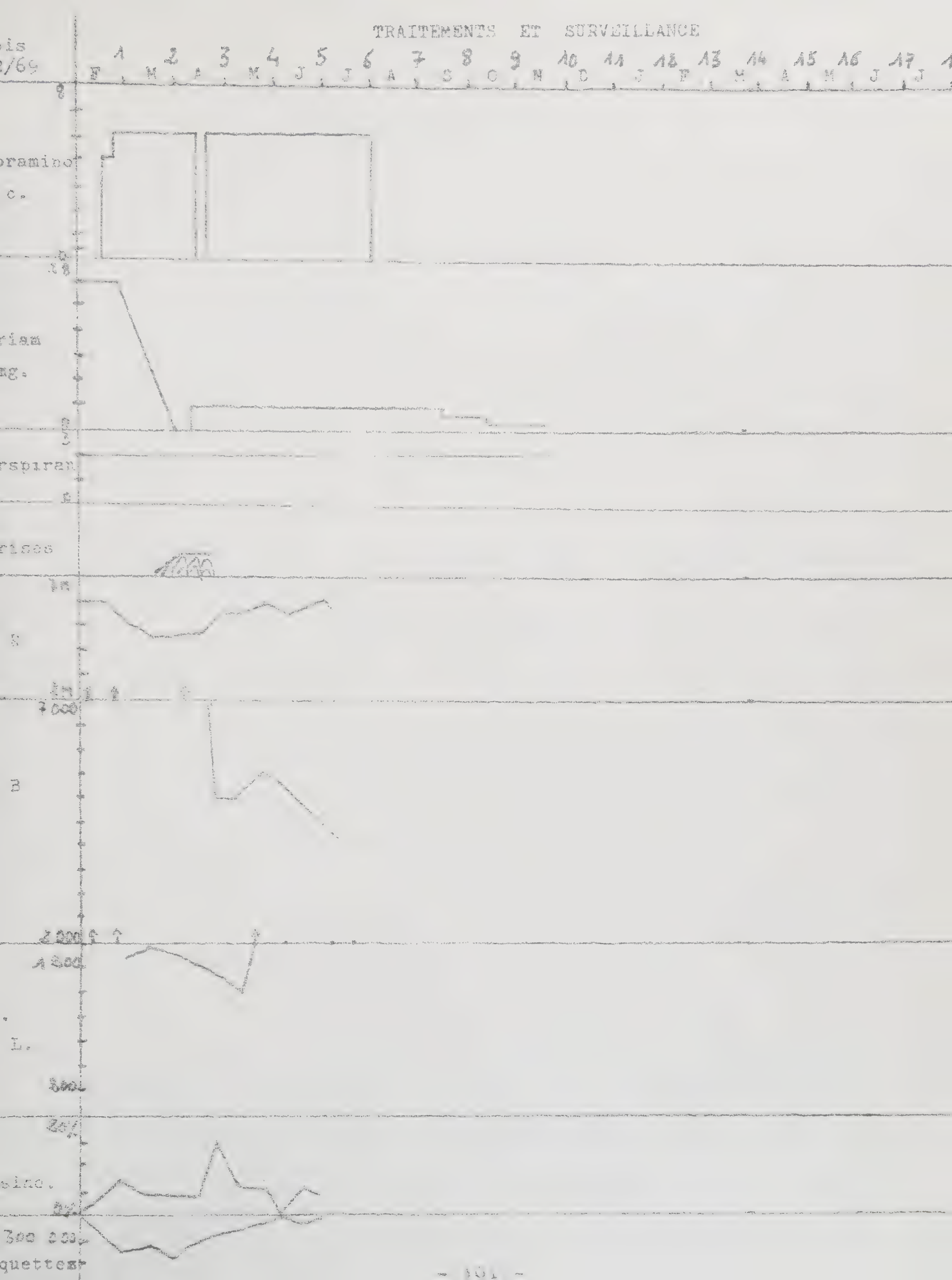
6) L'amélioration clinique est apparue après un mois et demi de traitement et se maintient encore, deux mois après l'arrêt du Chlorambucil.

Le traitement s'est déroulé sans incident. Les hématies sont restées au nombre de 4 à 5 000 000 et demi. Les leucocytes ont baissé de 13 000 à 5 000 et même 4 000. Les petits lymphocytes ne se sont pas abaissés au-dessous de 900.

Par la suite, des aérosols-tests aux pneumallergènes communs ont montré qu'il existait une allergie franche aux poussières de maison et aux plumes de literie, avec une DLPn basse, 150 mcg. Au décours du traitement par le chlorambucil, nous avons donc entrepris un traitement de désensibilisation, espérant ainsi assurer la guérison totale des troubles de Madame P.

Une telle association d'asthme bactérien et d'asthme allergique commun est pour l'instant considérée par nous comme exceptionnelle.

En conclusion, un asthme par hypersensibilité bactérienne et sensibilisation associée à la Pénicilline, d'évolution grave, a été considérablement amélioré par le traitement immuno-dépresseur qui a permis la réduction de la corticothérapie de 24 mg à 4 mg à la fin du traitement, dose qui a encore pu être réduite par la suite.


TRAITEMENTS ET SURVEILLANCE
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17
F M A M J J A S O N D J F M A M J J
oramino
c.
riam
ng.
rspiran
rises
S
B
L.
sino.
quettes

OBSERVATION N° 29

Monsieur M. Roger est âgé de 49 ans.

Il est hospitalisé en février 1969 pour l'aggravation récente d'un asthme très ancien. En effet, il a de l'asthme depuis l'âge de 13 ans. Les crises sont d'abord très espacées, quelques crises par an, puis elles se rapprochent progressivement pendant ces dernières années et depuis trois semaines, elle ont une plus grande intensité, nécessitant une corticothérapie quotidienne. Elles surviennent sans horaire particulier, durent plusieurs heures, quelquefois davantage, calmées par l'injection intraveineuse d'une médication corticoïde.

Dans les antécédents, on retrouve un coryza spasmodique périodique, une hypersensibilité à l'Aspirine, dont l'absorption déclenche de fortes crises dyspnéïques. On apprend également qu'une polypose nasale a été opérée en 1954 et qu'elle a récidivé. Il existe également un état dentaire très défectueux, le sujet est atteint de bronchite une ou deux fois par an qui entraîne toujours une aggravation de son asthme.

En dehors des signes cliniques, sibilances nombreuses disséminées dans les deux champs pulmonaires, l'examen ne montre rien de particulier, le coeur est bien frappé et l'électrocardiogramme est normal.

Les tests cutanés d'allergie commune sont négatifs.

Les tests bactériens entraînent une réaction cutanée retardée au streptocoque , sans réaction syndromique, mais il faut bien dire que pendant cette période, le sujet est sous corticothérapie. L'hypersensibilité à l'Aspirine est contrôlée cliniquement par un test d'ingestion avec contrôle spirographique.

L'examen de la fonction pulmonaire montre un état de spasme bronchique réversible, l'épreuve adrénergique faisant passer le V E M S de 1 400 à 2 100. Il existe d'ailleurs une insuffisance respiratoire relativement discrète, témoin d'un certain degré d'emphysème.

1) Le diagnostic est celui d'asthme cortico-dépendant avec polypose nasale et allergie à l'Aspirine. La preuve formelle du caractère bactérien, par l'hypersensibilité retardée, de l'asthme ne peut pas être apportée, mais le tableau clinique est tout-à-fait en faveur de ce diagnostic (catégorie IIa).

2) L'asthme a une ancienneté de 36 ans, mais ce n'est que depuis quelques années qu'il a son caractère actuel de cortico-dépendance.

3) Les médications administrées préalablement sont essentiellement la prednisone à raison de 6 à 12 mg par jour.

4) Le chlorambucil est prescrit le 5 mars 1969 pour un poids de 62 kg, à la dose de 6 comprimés, soit 12 mg par jour pendant six mois et demi, jusqu'au 16 septembre 1969. Au total 2,40 g.

5) Pendant ce traitement, on a prescrit 4 mg par jour de Triamcinolone et d'un façon incidente, on a dû monter la dose de corticoïdes à 24 mg pendant une poussée d'asthme d'origine infectieuse, s'accompagnant de 17 000 leucocytes. On a prescrit en outre du Perspiran, à raison de 2 comprimés par jour.

6) L'amélioration clinique immédiate n'a pas été parfaite. Des petites crises sont apparues de temps à autre, mais dans l'ensemble, la corticothérapie a pu être administrée à une dose faible, et deux mois après l'arrêt du traitement, nous avons noté un très bon état respiratoire, sans nouvelle crise, mais toujours avec prise de 4 mg de Triamcinolone.

L'examen spirographique a montré la qualité de cette amélioration avec une élévation du V E M S à 2 400 au lieu de 1 400 avant le traitement. L'indice spirographique est désormais de 88.

La tolérance clinique et hématologique a été parfaite, avec une baisse des petits lymphocytes à 368.

En conclusion, un asthme avec polypose nasale et allergie à l'Aspirine et cortico-dépendance, est amélioré par le traitement immuno-dépresseur, la dose de corticoïdes nécessaire étant désormais réduite à 4 mg de Triamcinolone chaque jour.

OBSERVATION N° 30

Monsieur B. Antoine est âgé de 40 ans.

Il vient consulter en septembre 1968 pour des crises dyspnéïques accompagnées de toux survenues 6 mois auparavant au décours d'un état grippal. Les crises sont de plus en plus fréquentes. Monsieur B. a remarqué récemment une allergie cutanée à l'Aspirine, que nous avons confirmée par un T T L franchement positif à l'Aspirine : 13,3 %.

Par ailleurs, on ne relève aucun antécédent lointain allergique, ou infectieux, personnel ou familial.

Les tests cutanés aux allergènes communs, poussières, plumes, moisissures atmosphériques etcandidine sont négatifs.

Les tests bactériens, pratiqués sous corticothérapie, sont également négatifs, pas de réaction locale, ni focale, mais le T T L à la protéïne M du streptocoque est positif à 7,8 %.

L'examen de la fonction pulmonaire montre des valeurs tout-à-fait satisfaisantes, sauf au moment des crises. La DLAc est basse, 15 mcg.

Monsieur B. est traité par des antibiotiques, des vaccins anti-infectieux, de la théophylline ou un dérivé et un sympathomimétique à effet prolongé, le Perspiran. Nous n'obtenons pas une amélioration notable et il est nécessaire d'utiliser la corticothérapie à des doses de plus en plus importantes, 10 à 30 mg de prednisone ou médication similaire. Par périodes, Monsieur B. utilise d'une façon abusive les sympathomimétiques en inhalations, ce qui entraîne des phénomènes d'intoxication.

En présence de cet asthme relativement récent, certes survenu au décours d'une épisode infectieux, mais rebelle au traitement habituel, cortico-dépendant, associé à une allergie cutanée à l'Aspirine, nous pensons que l'on doit peut-être assimiler cet asthme à un asthme bactérien susceptible d'être amélioré par un traitement immuno-dépresseur.

1) Le diagnostic est celui d'asthme infectieux, avec sensibilité à l'Aspirine et cortico-dépendance (catégorie IV).

2) L'ancienneté de l'asthme n'est que de 15 mois.

3) La médication était essentiellement les corticoïdes, 10 à 30 mg de prednisone.

4) Le traitement par le chlorambucil est administré à partir du 15 janvier 1969, pour un poids de 69 kg, à 5 comprimés, soit 10 mg par jour pendant une semaine, puis 6, soit 12 mg pendant une semaine, puis 7, et enfin 8, soit 16 mg par jour. Après 15 jours à 7 mg par jour, on baisse à 12 mg à cause d'une diminution des hématies à 3 900 000. On continue à cette même dose jusqu'à l'arrêt du traitement le 13 mars 1969. La dose totale est de 0,60 g. Le traitement a été cessé à cause de son inefficacité.

5) La prednisone a dû être continuée à des doses variant de 15 à 30 mg par jour.

6) le Résultat de ce traitement est négatif : les crises se sont répétées malgré le chlorambucil et les corticoïdes ont dû être continués. L'hémogramme a montré une petite baisse des hématies après un mois de traitement, mais une hyperleucocytose permanente entre 10 et 17 000. Le chiffre des petits lymphocytes a toujours été au-dessus de 2 000.

En conclusion, un asthme rebelle, cortico-dépendant, d'étiologie infectieuse certaine, associé à une allergie cutanée à l'Aspirine, a été traité par le Chlorambucil. La preuve d'une étiologie bactérienne vraie par hypersensibilité retardée a pu être apportée. Il s'agit d'un échec, probablement parce qu'il s'agit d'une mauvaise indication thérapeutique.

OBSERVATION N° 31

Monsieur B. est âgé de 32 ans.

Il est connu de notre service depuis décembre 1968, se plaignant de crises dyspnéïques nocturnes, durant plusieurs heures, jusqu'à 24 heures. L'asthme remonte à l'année 1963, au cours d'un travail dans une usine de produits chimiques, puis les crises ont réapparu en 1966, coïncidant avec un travail dans une teinturerie. Les crises se sont aggravées et rapprochées depuis deux mois au moment de la première consultation.

On ne trouve pas de syndrome infectieux expliquant le déclenchement des crises. On ne trouve pas de foyer infectieux chronique. L'examen de la fonction pulmonaire est normal.

Les tests cutanés aux poussières de maison et aux plumes de literie sont positifs, mais les aérosols-tests sont franchement négatifs, la dose liminaire de pneumallergènes, poussières, étant de 3 450 mcg.

Par contre, les tests bactériens entraînent une réaction locale franchement positive au C C B et au streptocoque et une réaction syndromique et générale. Le T T L à la protéïne M du streptocoque est de 12,7 %.

La fonction pulmonaire est pratiquement normale. La DLAc est de 95 mcg.

1) Il s'agit donc d'un asthme typique par hypersensibilité bactérienne retardée, avec réaction locale et focale (catégorie Ia).

2) Il s'agit d'un asthme remontant à trois ans, lorsque le traitement est institué, mais des crises étaient déjà apparues six ans auparavant.

3) Les médications précédentes furent des médications symptomatiques d'attente.

4) Le traitement immuno-dépresseur a été commencé le 4 mars 1969, à la dose de 0,002 g, soit 1 comprimé par 10 kg de poids, c'est-à-dire de 7 comprimés par jour pour un poids de 67 kg.

5) Aucune médication n'a été associée.

6) Après un mois de traitement, quelques manifestations dyspnéïques très discrètes nocturnes persistaient. Un prurit généralisé est apparu, mais n'a duré que quelques jours, il ne s'est pas accompagné d'éruption. Fin avril, Monsieur B. était en excellent état. Il n'a pas été revu depuis cette date.

Cet asthme bactérien typique, caractérisé par une réaction syndromique et locale aux tests bactériens, a justifié l'administration d'un traitement par le chlorambucil avec succès dès les premières semaines du traitement.

OBSERVATION N° 32

Madame D. Christiane est âgée de 44 ans.

Elle est hospitalisée en mars 1968 pour un asthme rebelle, dont elle souffre depuis l'âge de 27 ans.

En 1951 en effet, l'ingestion de gibiers aurait provoqué une éruption cutanée et la première crise d'asthme. Puis les crises se sont répétées avec une fréquence variable, sans horaire particulier, mais avec une recrudescence au printemps. Au cours des premières années, de rares épisodes bronchitiques d'hiver entraînaient des manifestations dyspnéïques, mais par la suite, les crises sont survenues le plus souvent spontanèment sans cause déclenchante, s'accompagnant parfois d'une conjonctivite. Madame D. signale parmi les causes possibles de déclenchement de ses crises des chocs émotionnels, la période prémenstruelle ou le changement de temps.

Dans les antécédents, on relève un eczéma dans l'enfance, dont il persiste quelques manifestations à la base du cou et au cuir chevelu. Elle signale une crise urticarienne à la suite d'une injection de streptomycine, enfin un coryza spasmodique au mois de juin plusieurs années de suite.

Les crises ne subissent que d'exceptionnelles périodes de rémission. Elles apparaissent souvent d'une façon très dramatique, entraînant un état de mal justifiant des hospitalisations. Elles cèdent à de fortes doses de corticoïdes et depuis 13 ans, Madame D. prend régulièrement 10 à 15 mg d'une médication corticoïde chaque jour.

Des tests bactériens, pratiqués même sous corticothérapie entraînent une réaction locale pour le protéus et le streptocoque hémolytique et s'accompagnent même d'une réaction syndromique.

Par ailleurs, il existe une baisse du V E M S et du rapport V E M S / C V, tandis qu'il n'y a pas de signe d'emphysème. L'épreuve adrénergique est très positive, puisque le V E M S passe de 1 300 à 1 8 00. La DLAc est basse, 15 mcg.

Le T T L à la protéïne M du streptocoque est de 16,3 %. Le T T L à la Streptomycine est également positif à 7,6 %.

1) En somme, il s'agit d'un asthme par hypersensibilité bactérienne, cortico-dépendant (catégorie Ia).

2) L'ancienneté de l'asthme sous sa forme actuelle remonte apparemment à 17 ans.

3) Au moment de l'institution du traitement, Madame D. est à une corticothérapie quotidienne de 10 à 15 mg de prednisone ou similaire, cela depuis 13 ans.

4) Le traitement immuno-dépresseur est commencé le 2 avril 1968. Madame D. pèse 47 kg. La dose est de 4 comprimés par jour pendant 15 jours, c'est-à-dire de 8 mg, puis de 5 comprimés par jour, soit 10 mg jusqu'à l'arrêt du traitement le 19 mai 1969. Au total, Madame D. a reçu une dose de 4,14 g de chlorambucil en treize mois.

5) Nous avons prescrit 4 mg de Triamcinolone par jour pendant les neuf premiers mois du traitement et depuis décembre 1968, l'arrêt des corticoïdes est total.

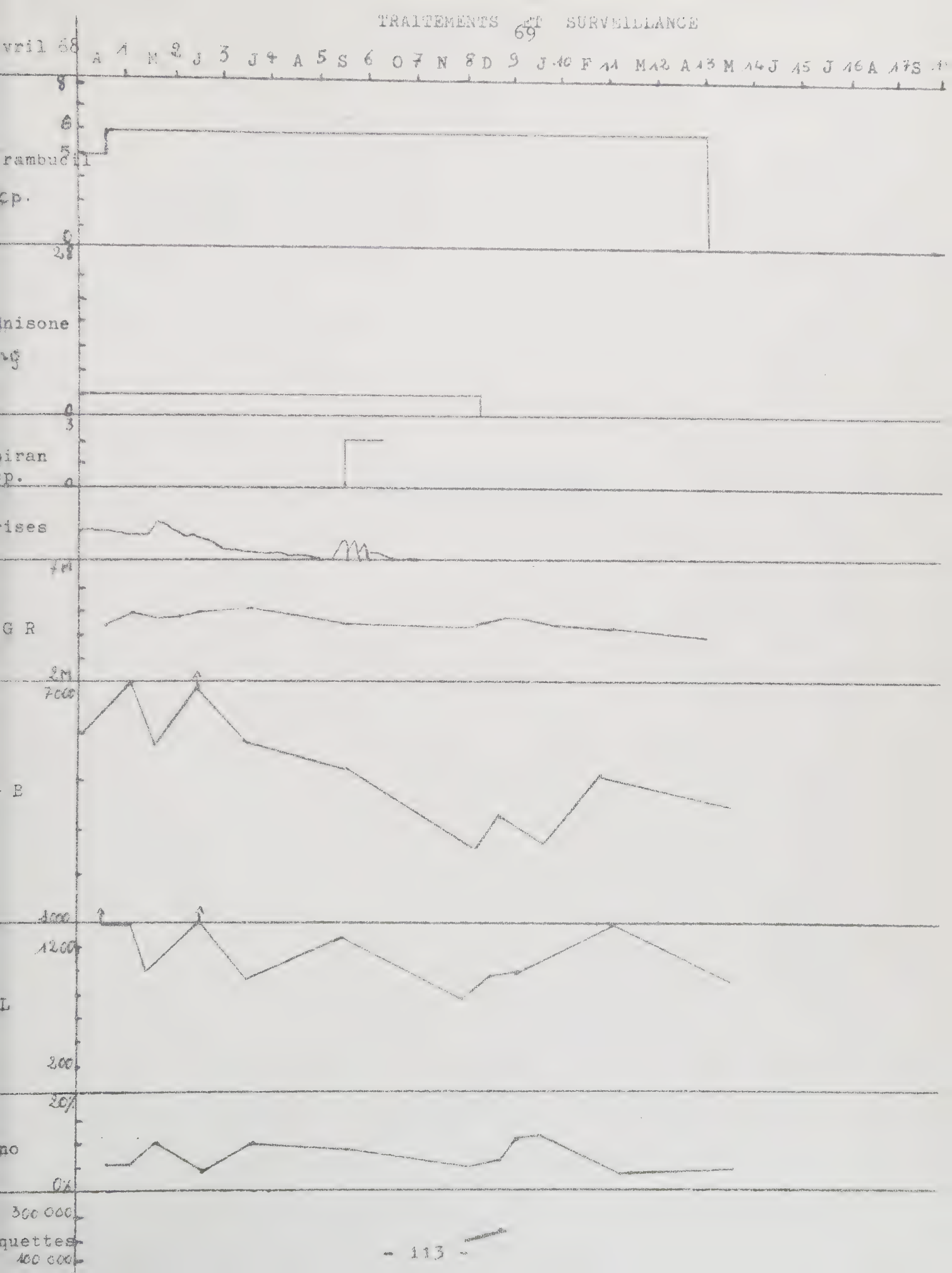
6) Les crises ont diminué en fréquence et en intensité d'une façon progressive, pour disparaître complètement au bout de deux mois et demi. En mai 1969, Madame D. ne présente plus que de très rares crises peu importantes, cédant à un suppositoire de théophylline.

L'amélioration fonctionnelle est franche, puisque le V E M S est passé de 1 300 à 1 600 et l'indice spirographique de 61 à 64.

La tolérance à ce traitement de treize mois fut parfaite, aucune modification des érythrocytes ne fut notée ; les leucocytes, de plus de 10 000 au départ, ont baissé progressivement en deux mois pour se maintenir entre 6 000 et 3 500. Les petits lymphocytes, de 1 800, se sont abaissés à 900 en deux mois, chiffres oscillant ensuite entre 700 et 1 000.

Au cinquième mois, nous avons noté l'apparition d'un prurit avec quelques lésions du cuir chevelu, mais ces troubles très fugaces n'ont pas fait suspendre le traitement.

Au total, un asthme par hypersensibilité retardée et bactérienne, cortico-dépendant, a été traité par treize mois de chlorambucil, avec disparition des crises dyspnéïques et sevrage des corticoïdes. A part un épisode de prurit, qui n'a pas fait suspendre le traitement, ce dernier a été parfaitement bien supporté.


vril 68
A 1 M 2 J 3 J 4 A 5 S 6 O 7 N 8 D 9 J 10 F 11 M 12 A 13 M 14 J 15 J 16 A 17 S
rambucil
cp.
nisone
iran
p.
ises
G R
B
L
no
quettes

ETUDE DES OBSERVATIONS

I - ANALYSE DES CAS TRAITES

AGE ET SEXE :

Nous avons traité 32 malades, dont 13 hommes et 19 femmes.

Leur âge est compris entre 29 et 62 ans. La répartition dans les diverses tranches d'âge est la suivante :

- Moins de 30 ans : 4
- De 30 à 50 ans : 17
- Plus de 50 ans : 11

REPARTITION DES OBSERVATIONS EN FONCTION DE LA FORME CLINIQUE DE L'ASTHME

Nous avons distingué quatre catégories :

Ia) Asthmes bactériens avec histoire clinique évocatrice et tests cutanés entraînant des réactions retardées locale et syndromique positives, avec cortico-dépendance : 9 cas dont 7 hommes et 2 femmes (observations n° 5, 14, 16, 18, 21, 23, 28, 31, 32).

Ib) Même types d'asthmes avec de plus polypose nasale et allergie à l'aspirine. Une seule observation aurait pu être assimilée aux asthmes de cette catégorie, mais la polypose nasale était représentée par une rhinite chronique (observation 14) et nous avons classé ce cas dans la catégorie précédente.

IIa) Asthmes, dont l'histoire clinique est évocatrice de l'asthme bactérien, avec test cutanés entraînant une réaction locale retardée ou positive, mais pas de réaction syndromique ; la polypose nasale et l'allergie à l'Aspirine associées permettent d'assimiler ces asthmes à l'asthme bactérien, avec cortico-dépendance : 3 cas (observations n° 13, 20 et 29), 2 hommes et 1 femme.

IIb) Même type d'asthmes, mais avec seulement :

soit une polypose nasale, soit une allergie à l'aspirine : 8 cas (observations n° 1, 3, 11, 12, 17, 19, 22, 24), 2 hommes et 6femmes.

IIc) Mêmes asthmes, mais sans polypose nasale, ni allergie à l'Aspirine, c'est-à-dire avec une histoire clinique évocatrice de l'asthme bactérien, avec tests cutanés entraînant une réaction locale retardée et positive, mais pas de réaction syndromique, avec cependant cortico-dépendance : 4 cas (observation n° 2, 6, 7, 26), 2 hommes et 2 femmes.

III) Asthmes indéterminés dont l'histoire clinique n'est pas typique, mais asthme cortico-dépendant : 4 cas (observations n° 4, 8, 9, 25) 4 hommes.

IV) Asthmes infectieux tenaces et cortico-dépendants : 4 cas (observations n° 10, 15, 27, 30), 1 homme et 3 femmes.

Si l'on réunit les asthmes des catégories I et II, nous avons 24 cas représentant presque sûrement des asthmes bactériens, nous avons ensuite 4 asthmes cortico-dépendants que l'on peut rapprocher des premiers et 4 asthmes infectieux cortico-dépendants à mettre franchement à part.

Nous envisagerons tout d'abord ce qui concerne le traitement et puis les résultats de ce traitement.

II - TRAITEMENT

MODE D'ADMINISTRATION DU CHLORAMBUCIL

Rappelons que la dose quotidienne que nous devions administrer, était de 2 mg pour 10 kg de poids, soit I comprimé à 0,002 g pour 10 kg de poids et par jour.

Cette dose a été acceptée dans la majorité des cas. Pourtant, elle a parfois été abaissée d'une façon passagère en raison de signes d'alarme cliniques ou hématologiques, faisant penser à une intolérance ou parfois du fait d'une simple négligence du malade. Ainsi nous avons noté des signes cliniques 4 cas (observations n° 5, 15, 16, 17, 21) des signes hématologiques 3 cas (observations n° 12, 15, 19) de la négligeance 2cas (observations n° 6, 14), aucun traitement n'a dû être arrêté prématurément pour intolérance.

La durée du traitement a été très variable, allant de 2 mois à 20 mois. Les doses totales recues ont été ainsi de 0,226 à 8 g.

MEDICATIONS ASSOCIEES

Certaines médications ont été associées au chlorambucil. Dans la majeure partie des cas, des bronchodilatateurs de la famille de la théophylline ont été utilisés, de même que les médications sympathomimétiques à base d'ephédrine notamment : nous avons presque toujours associé une formule médicamenteuse comprenant ephédrine, théophylline et barbituriques sous forme d'un comprimé à action prolongée, évitant le surdosage sympathomimétique. Nous avons précisé dans nos observations l'administration de ces médications, mais nous n'avons pas insisté car elles avaient été largement utilisées avant l'institution du traitement par le chlorambucil et elles ont constitué un facteur invariable ne gênant pas l'appréciation des résultats.

Par contre, on doit considérer avec attention l'association de la corticothérapie, médication majeure administrée à 26 malades sur les 29 que nous avons suivis. Chez tous ces malades au début du traitement les corticoïdes ont été associés au chlorambucil aux doses identiques à celles qui étaient prescrites antérieurement. Nous nous sommes efforcés de diminuer les doses aussi rapidement que possible en fonction de l'amélioration du sujet. Nous avons obtenu ainsi 12 sevrages complets, 8 sevrages incomplets, la dose journaliére étant égale ou inférieure à 4 mg par jour de prédnisone ou médication similaire, tandis que dans un cas (observation n° 1) la dose journalière est demeurée à 10 mg. Dans 5 autres cas considérés comme des échecs, la dose de corticoïdes est demeurée entre 15 et 20 mg par jour.

Il faut préciser que les doses initiales de prédnisone étaient de 5 à 30 mg par jour.

Chez aucun malade, nous n'avons associé d'anti-biothérapie systématique. Lors de poussées d'infections bronchique, nous avons dû parfois recourir aux antibiotiques d'une façon passagère. Nous n'avons pas observé une plus grande quantité de manifestations infectieuses bronchitiques chez les malades traités par le chlorambucil que dans nos séries habituelles d'asthmatiques.

TOLERANCE ET REMARQUES DIVERSES

a) La surveillance clinique de nos 29 malades suivis nous a permis de constater la très bonne tolérance de cette médication. Nous n'avons jamais observé d'accident grave ni rebelle, les troubles que nous avons enregistrés ayant été de très courte durée. Nous avons noté :

- un cas d'urticaire qui a fait stopper le traitement au 4e mois.
- un cas de lésion eczématiforme ayant fait arrêter le traitement au 7e moi

- des douleurs diffuses avec sensation de fatigue entraînant l'arrêt du traitement au 3e mois.

- 2 cas de troubles digestifs, l'un à type de gastralgies sans gravité entraînant une baisse de la dose de chlorambucil pendant quelque temps, l'autre à type de diarrhée qui a fait diminuer, puis arrêter le traitement au 5e mois.

- 6 cas de prurit généralisé très fugace, n'ayant pas justifié la modification du traitement.

b) la surveillance hématologique a comporté :

- une courbe des érythrocytes. Nous avons observé dans 3 cas une anémie à 3 500 000 et 3 900 000 rouges (observations 21, 30), ayant fait baisser la dose de cholrambucil pendant quelques jours et à 3 400 000 (observation 33) qui a fait interrompre le traitement au 5 e mois. Ces anémies modérées, sans gravité, se sont très vite réparées sans traitement particulier.

- Nous avons observé une baisse générale des leucocytes, dont le nombre fut inférieur à 3 000/mm3 dans 3 cas. Nous avons diminué la dose de chlorambucil dans I cas (2 900/mm3). Nous avons interrompu le traitement quelques jours dans 1 cas (2 500/mm3) et arrêter le traitement dans 1 cas au 4e mois (2 200/mm3). Ces leucopénies ont été passagères et aucun traitement n'a été institué.

- Nous avons observé une réaction éosinophilique dans 14 cas, supérieure à 10 % :

- 8 cas à 10 %
- 2 cas à 15 %
- 2 cas de 15 à 20 %
- 2 cas de 20 à 25 %

Les augmentations du pourcentage d'éosinophiles correspondaient presque

toujours à une baisse importante du nombre des petits lymphocytes. Par contre dans la majorité des cas, la baisse des lymphocytes ne s'est pas accompagnée d'une réaction éosinophilique, alors que certains considèrent la réaction éosinophilique comme le témoin de la toxicité du traitement immuno-dépresseur.

c) - Dans 9 cas, nous avons suivi les modifications du test de transformation lymphablastique, T T L, en présence de phyto-hémagglutinine. Les chiffres normalement constatés sont de 65 à 80 %. Dans 4 cas nous avons observé un abaissement entre 55 et 60 % et dans 3 cas, un abaissement entre 40 et 45 %.

Dans 4 de ces cas, ce chiffre correspondrait à une diminution importante des petits lymphocytes (observations n° 15, 17, 18 et 19).

III - RESULTATS DU TRAITEMENT

Les résultats globaux sont les suivants : sur 32 cas traités, nous avons perdu de vue 3 malades, nous devons donc envisager nos résultats sur 29 malades. Il n'y a eu d'arrêt précoce du traitement pour aucun malade.

Les bons résultats sont caractérisés par une amélioration clinique des troubles avec diminution ou suppression des médication corticoïdes et une amélioration spirographique dans la mesure où, au moment de l'institution du traitement la courbe spirographique était perturbée.

- les résultats incomplets sont caractérisés essentiellement par le fait que nou avons pu diminuer les médications corticoïdes mais pas autant que nous l'aurions espéré.

Les échecs ont consisté dans la persistance des crises nécessitant la poursuite d'une corticothérapie intensive.

- bons résultats (succès) : 19
- Résultats incomplets : 4
- Echecs : 6

1 - Délai d'apparition de l'amélioration :

Sur les 19 succès que nous avons constatés, nous avons observé une franche amélioration :

- Après deux mois de traitement dans 13 cas
- Après trois mois de traitement dans 4 cas
- Après cinq mois de traitement dans 2 cas.

2 - Durée de l'observation après l'arrêt du traitement :

- Nous avons pu suivre nos 19 malades améliorés pendant un délai dont nous indiquons ci-dessous la durée :

- moins de 6 mois dans 2 cas
- 6 mois dans 7 cas
- 12 mois dans 5 cas
- 18 mois dans 2 cas
- 2 ans dans 1 cas
- plus de 3 ans dans 2 cas

3 - L'étude des rechutes est très intéressante :

Nous avons constaté 2 rechutes vraies et 5 fausses :

- 2 étaient des rechutes d'asthmes rebelles, entraînant une nouvelle cortico-dépendance. Chez un des malades concernés (observation n° 2), nous avons fait un deuxième traitement alkylant, qui a été suivi de succés. Chez le second,

nous avons obtenu un résultat satisfaisant par une corticothérapie forte, passagère, suivie d'une corticothérapie très modérés, 4 mg de prédnisone par jour.

- 5 n'étaient pas des rechutes mais les récidives de manifestations asthmatiques d'origne infectieuse associée. Fugaces, elles ont été très vite jugulées par quelques jours d'antibiotiques et de corticoïdes.

- Il serait intéressant d'envisager l'éventualité de la rechute et sa date d'apparition en fonction de la durée du traitement. Les 2 rechutes vraies sont survenues 3 ans après la fin du traitement, l'une après un traitement de 3 mois, l'autre après un traitement de 18 mois. Le cas traité une deuxième fois, a bénéficié d'un succés dès le deuxième mois, il a été traité 3 mois et a eu de nouveau quelques troubles un an plus tard.

- Les rechutes infectieuses ne sont pas de vraies rechutes, avons-nous dit, mais il est du plus haut intérêt d'envisager leur date d'apparition en fonction de la durée du traitement :

- Après des traitements de 2 à 4 mois nous avons observé une rechute 6 mois après l'arrêt du traitement.

- Après des traitements de 6 mois, des rechutes 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement.

- E t après un traitement de 18 mois, une rechute 18 mois plus tard.

On ne peut donc pas mettre en évidence de lien entre l'action éventuellement immuno-dépressive du traitement et l'apparition des manifestations infectieuses de rechutes.

4 - Résultats selon la durée du traitement.

Les 19 succès correspondent à :

- 2 traitements de 2 mois
- 2 traitements de 3 mois
- 3 traitements de 4 à 6 mois
- 2 traitements de 6 à 7 mois
- 1 traitement de 8 à 10 mois
- 1 traitement de 10 à 12 mois
- 4 traitements de 12 à 14 mois
- 2 traitements de 15 à 18 mois
- 2 traitements de 18 à 20 mois

- Les 4 résultats incomplets concernent : 2 cas traités de 4 à 6 mois
  1 cas traité pendant 6 mois
  1 cas traité pendant 9 mois

Les 6 échecs concernent : 2 cas traités pendant 2 mois
2 cas traités pendant 3 mois
1 cas traité pendant 6 mois
1 cas traité pendant 13 mois

La durée du traitement ne parait donc pas conditionner le résultat.

5 - Dans l'appréciation de nos résultats, nous avons recherché s'il existait un rapport entre la baisse leucocytaire et plus particulièrement la baisse des petits lymphocytes et la qualité des résultats

I) En ce qui concerne la baisse leucocytaire, sur nos 19 succès, nous avons constaté :

- un nombre de leucocytes supérieur à 5 500 : dans 4 cas.
- un nombre compris entre 5 500 et 4 000 : 11 cas.
- un nombre compris entre 4 000 et 3 000 : 3 cas
- un nombre inférieur à 3 000 : 1 cas.

Dans nos 4 résultats incomplets, nous avons constaté dans 3 cas un abaissement des leucocytes au-dessous de 4 000 et dans 1 cas un abaissement au-dessous de 3 000.

Les 6 échecs correspondent à des chiffres très différents, variant de 2 500 à 10 000.

Si l'on compare les résultats à la baisse des petits lymphocytes, nous observons dans nos 19 succès :

- un nombre de petits lymphocytes restant supérieur à 700 : 5 cas
- un nombre de petits lymphocytes compris entre 500 et 700 : 4 cas
- un nombre de petits lymphocytes compris entre 500 et 200 : 5 cas
- un nombre de petits lymphocytes restant inférieur à 200 : 5 cas.

Les 4 résultats incomplets correspondent à un nombre de lymphocytes compris entre 250 et 450.

Les 6 échecs correspondent à des nombres de petits lymphocytes très différents, variant de 300 à 2 000.

Il nous semble en conclusion que les résultats cliniques du traitement sont indépendants de la chute leucocytaire et de l'importance de la baisse des petits lymphocytes.

6 - Résultats selon la catégorie clinique traitée.

Il nous semble du plus haut intérêt d'envisager les résultats en fonction des catégories cliniques traitées, afin de pouvoir ultérieurement dégager les indications du traitement immuno-dépresseur. Ces résultats sont les suivants :

Ia) 9 cas, dont 1 non suivi (31), soit 8 cas.

succès : 5 (5, 21, 23, 28, 32)

Résultat incomplet : 1 (16)

Echecs : 2 (14, 18)

Ib) Aucun cas

IIa) 3 cas traités

succès : 2 (13, 20)

Résultat incomplet : 1 (29)

IIb) 8 cas traités, dont 1 cas non revu (24), soit 7 cas.

Succès : 5 (3, 12, 11, 19, 22)

Résultats incomplets : 2 (1, 17)

IIc) 4 cas traités, dont 1 non revu (26), soit 3 cas.

Succès : 3 (2, 6, 7)

III) 4 cas -

- Succès : 4

IV) 4 cas.

- Echecs : 4 (10, 15, 27, 30)

Les succès concernent donc essentiellement les asthmes bactériens typiques ou assimilés et les asthmes corticodépendants sauf les asthmes infectieux.

Il est intéressant de commenter les résultats incomplets et les échecs :

- Les résultats incomplets concernent des malades ayant : dans un cas un asthme bactérien tout à fait typique, dans un autre cas, un asthme bactérien à l'histoire clinique typique, avec polypose nasale et allergie à l'Aspirine et dans deux cas une histoire clinique typique, avec soit une polypose nasale, soit une allergie à l'Aspirine.

- Les 6 échecs concernent : 2 malades de la première catégorie, c'est-à-dire ayant un asthme bactérien typique, mais il faut signaler que leur psychisme était un peut particulier, et nous ne sommes pas sûrs que le traitement ait été correctement effectué. Quant aux 4 cas de la catégorie IV, ils concernent des asthmes infectieux et sur 4 sujets traités, nous avons 4 échecs.

L'étude de ces faits nous permettra de préciser les indications du traitement immuno-dépresseurs.

Si au lieu de considérer tous les malades nous supprimons les asthmes infectieux dont le mécanisme est différent et dont les résultats furent tous des échecs, nous aurions ; 25 cas : 19 succès, 4 incomplets, 2 échecs.

7 - Résultat en fonction de l'ancienneté de l'asthme.

Nos asthmatiques avaient des troubles dont l'ancienneté était de 6 mois à 30 ans. Voici les résultats du traitement en fonction de l'ancienneté de l'asthme et selon les catégories cliniques que nous avons définies.

Ia) Nos 5 succès ont concerné 3 asthmes ayant une ancienneté de 10 à 30 ans et 2 asthmes ayant une ancienneté inférieure à 4 ans.

Notre résultat incomplet, 1 cas ancien de 10 ans.

Nos 2 échecs, 2 cas anciens de moins de 4 ans.

IIa) Nos deux succès ont concerné des asthmes ayant une ancienneté respective de 1 et 2 ans.

Notre résultat incomplet, 1 asthme de 13 ans.

IIb) Nos 5 succès ont concerné 1 asthme de 7 ans et 4 asthmes ayant une ancienneté de 1 à 3 ans.

Nos 2 résultats incomplets, des asthmes de 3 et 10 ans.

IIc) Nos 3 succès ont concerné des asthmes anciens de 3, 13 et 20 ans.

III) Nos 4 succès ont concerné 2 asthmes anciens de 6 ans et 2 asthmes anciens de 10 ans.

IV Nos 4 échecs ont concerné 2 asthmes de 6 mois d'ancienneté, 1 asthme de 2 ans et 1 asthme de 20 ans.

Il ne semble pas qu'il y ait de rapport direct entre l'ancienneté de l'asthme et les résultats du traitement.

Toutefois, les résultats incomplets semblent plus fréquents dans les asthmes anciens, puisque pour 4 résultats incomplets, nous comptons 3 asthmes de plus de 10 ans pour 1 ancien de 3 ans.

8 - Appréciation des résultats en fonction de la cortico-dépendance.

Le résultat le plus appréciable et le plus objectif concerne certainement l'action sur la cortico-dépendance.

Sur les 29 cas suivis, nous avons compté 26 cas présentant une cortico-dépendance lors de la mise en route du chlorambucil. Nous avons dit que les doses quotidiennes étaient très variables, allant de 5 à 30 mg de prédnisone par jour. Certains malades atteignaient par périodes 50 mg.

Considérons les résultats en fonction de la dose de corticoïdes habituellement prescrite :

prenant jusqu'à 50 mg par jour :	1 cas :	Résultat incomplet
prenant jusqu'à 30 mg par jour :	4 cas :	1 succés
		3 échecs
prenant jusqu'à 20 mg par jour :	9 cas :	7 succés
		2 échecs
prenant jusqu'à 15 mg par jour :	3 cas :	3 succès
prenant jusqu'à 10 et 12 mg par jour	6 cas :	5 succès
		1 résultat incomplet
prenant moins de 10 mg	2 cas :	2 succès
ne prenant pas de corticoïdes	3 cas :	2 résultats incomplets
		1 échec

Nous constatons que les meilleurs résultats sont obtenus chez les malades ayant une cortico-dépendance comprise entre 5 et 25 mg par jour de prednisone ou similaire.

Nous rappelons que sur les 26 cas cortico-dépendants nous avons obtenu 12 sevrages complets, 8 sevrages incomplets (moins de 4 mg), 1 diminution à 10 mg, 5 échecs la corticothéraphie restant dosée entre 15 et 20 mg/jour.

DISCUSSION

-:-:-:-

Pour avoir un élément de comparaison, nous avons rapporté quelques études publiées sur le traitement de l'asthme ou d'autres maladies cortico-dépendantes par le chlorambucil.

1) Dans le cadre de l'asthme

B. N. HALPERN et J. HAZARD (29) ont traité des asthmes sévères par le chlorambucil. Les auteurs rapportent 24 cas, avec un recul de 6 mois à 3 ans. Les résultats sont les suivants : très bons résultats : 11 cas ; résultats moyens : 6 cas ; échecs : 7 cas.

Les auteurs ne signalent pas d'incidents notables.

2) Dans d'autres disciplines :

En néphrologie, MILLIEZ et LAGRUE (36) traitent les glomérulo-néphrites à glomérules optiquement normaux (néphrose lipoïdique). Sur 13 enfants cortico-dépendants, ils observent 12 rémissions complètes avec un recul de 2 à 7 ans. Par contre, dans 9 formes cortico-resistantes, les rémissions complètes ne sont que de 6.

Dans les syndromes néphrotiques avec hyalinose, sur 6 cas il y a 2 rémissions complètes, 3 rémissions incomplètes et 1 échec.

Dans les glomérulopathies extra-membraneuses, l'évolution spontanée favorable possible rend très difficile l'interprétation des résultats (2 rémissions incomplétes et 1 échec)

La glomérulo-néphrite proliférative (35) diffuse d'évolution chronique atteint surtout les adultes. Son pronostic spontané est très sévère : sur 62 cas traités dont 10 enfants, les auteurs ont observé quelques cas d'amélioration nette dans des formes évoluant depuis moins de 2 ans ou présentant peu de lésions hyalines.

Dans les syndromes néphrotiques du purpura rhumatoïde, de pronostic très grave, les agents alkylants seuls ont permis d'obtenir sur 8 cas 3 rémissions complètes.

Dans les néphropathies lupiques, de pronostic également très sombre, où la survie est de moins de 4 ans, corticoïdes et agents alkylants associés n'ont donné que 2 rémissions complètes sur 9 cas ; ce résultat doit être encourageant.

En rhumatologie :

La polyarthrite rhumatoïde est traitée par S. de SEZE et M. F. KAHN (32) (56) ainsi que par la majorité des auteurs français par le chlorambucil.

SIX (58) rapporte dans sa thèse les résultats de 72 cas traités dans le Service du Pr. DE SEZE avec 43 cas favorables.

RENIER (50) et ses collaborateurs observent sur 44 sujets 26 cas favorables.

BELLAICHE (13) rapporte l'expérience du Service du Pr. COSTE : 24 cas favorables sur 42.

Il faut tenir compte, bien sûr, de l'évolution souvent capricieuse de cette affection. Néanmoins, SIX (58) précise que tous ses cas étaient des formes graves, très inflammatoires, évolutives depuis 3 mois, résistants à tous les traitements.

Si les résultats sont encourageants, les complications sont fréquentes : M. F. KAHN (32) fait état de 4 zonas, dont 1 généralisé avec pneumopathie d'allure virale décédés en 48 heures 4 mois après l'arrêt du traitement, alors que l'hémogramme était normal, sur une série de 40 cas traités. RENIER (50) rapporte 3 zonas sur 48 cas. SIX (58) sur 72 cas rapporte 17 zonas dont 2 décès, l'un

zona généralisé hémorragique et nécrotique, d'autre zona thoracique au cours d'une septicémie à protéus.

En Hématologie :

MESHABA et ses collaborateurs (40) rapportent en 1967 leurs résultats dans les traitements du purpura thrombopénique idiopathique (P T I), de l'anémie hémolytique auto-immune (A H A I) et du lupus érythémateux disséminé (L E D). Ils utilisent divers immuno-dépresseurs :

- 12 cas de P T I sont traités par la 6 mercaptopurine (Purinéthol) ou par l'azathioprine (Imurel ou Imuran) ou par la Vincaleucoblastine (Velbé) associée au chlorambucil. Ils observent 2 guérisons, 6 améliorations immédiates et 4 échecs. Les auteurs traitent 12 cas de L E D par le chlorambucil et observent 6 améliorations.

En gastro-entérologie :

EINSENBELLE et OBERLING (22), en décembre 1969, rapportent 3 observations de rectocolite hémorragique et purulente, traitée par l'azathiprine (Imurel) et le chlorambucil dans 1 cas, et le chlorambucil seul dans les autres cas, en raison d'une intolérance digestive précose à l'Imurel. Ces 3 cas furent des succès avec normalisation de la muqueuse à l'examen endoscopique.

De la confrontation de ces travaux et de notre propre étude nous concluons que :

1) le traitement dit immuno-dépresseur est volontiers utilisé dans les maladies cortico-dépendantes et cortico-résistantes, s'apparentant à une hypersensibilité retardée ou peut-être à une maladie auto-immune.

2) Les doses et la durée des traitements des différents auteurs ne nous

ont pas paru être différentes des notres ;

3) les complications observées ne sont pas négligeables, puisqu'en rhumatologie, on a observé des zonas mortels. Nous-mêmes n'avons rien constaté de semblable. Nous devons signaler neanmoins l'appariton d'un zona d'ailleurs sans gravité pendant le traitement par le chlorambucil d'un oedème de Quincke récidivant.

4) les résultats des traitements sont bons ; plus de la moitié de bons résultats. Nos résultats sont peut-être meilleurs, 19 bons résultats sur 29, et si l'on élimine les asthmes infectieux qui sont de mauvaises indications, nous avons dans le traitement des asthmes bactériens proprement dits et assimilés 19 bons résultats sur 25, c'est-à-dire plus des trois quarts.

	Hist. clin.	Tests bactériens R. loc.	R. syndr.	corti-dép.	Poly-pose	All. asp.		non suivis	bons résult.	Inc.	Echecs	cat.
Asthmes	+	+	+	+			9 - 7H 2F	1	5	1	2	Ia
Sûrement	+	+	-	+	+	+	3 - 2H 1F		2	1		IIa
Bactériens	+	+	-	+	+	ou +	8 - 2H 6F	1	5	2		IIb
Assimilés	+	+	-	+	-	-	4 - 2H 2F	1	3			IIc
Indéterm.	+	-	-	+	-	-	4 - 0H 4F		4			III
Infectieux				+			4 - 1H 3F				4	IV
								3	19	4	6	

TABLEAU III

RESULTATS SELON LA CATEGORIE CLINIQUE TRAITEE

Si nous considérons globalement nos résultats, sur 29 cas, nous comptons 19 succès, 4 résultats incomplets et 6 échecs.

Si nous éliminons les asthmes infectieux, dont les résultats furent tous nuls, nous comptons 25 cas, 19 succès, 4 résultats incomplets et 2 échecs.

L'étude de ce groupe, certes trop court, nous permet de conclure au moins d'une façon provisoire que le traitement est indiqué dans les asthmes bactériens ou assimilés ou dans les asthmes indéterminés, cortico-dépendants et qu'il n'est pas indiqué, dans les asthmes infectieux, même s'ils sont cortico-dépendants.

3) Abordons le problème des médications antibiotiques. Nous avons dit que nous n'avons pas associé des médications antibiotiques. Nous nous sommes fondés pour cela sur les résultats décevants du traitement des foyers infectieux chez ces sujets et sur les hypothèses que nous pouvions formuler sur la pathogénie de l'asthme bactérien

Nous devons remarquer que nous n'avons observé aucune complication infectieuse au cours du traitement. Nous avons cherché s'il y avait une relation entre la durée du traitement par le chlorambucil et la date d'apparition des rechutes infectieuses que nous avons signalées précédemment : après des traitements de 2 à 4 mois, nous avons observé 2 fois une poussée d'asthme infectieux 6 mois après la fin du traitement. Après des traitements de 6 mois, nous avons observé dans deux cas des poussées d'asthme infectieux respectivement 6 moois et 12 mois après l'arrêt du traitement. Enfin, après un traitement de 18 mois, nous avons observé dans 1 cas une poussée d'asthme infectieux 18 mois après la fin du traitement. Cette remarque nous engage donc à ne pas prescrire d'une façon systématique un traitement antibiotique associé au traitement par le chlo-

rambucil et peut-être même à retenir un argument contre l'hypothèse de l'action immuno-dépressive du chlorambucil aux doses que nous avons employées. Cet argument est à rapprocher du fait que les lymphocytes n'ont pas été considérablement abaissés au cours du traitement et que la transformation lymphoblastique des lymphocytes, en présence de phytohémagglutinine ait été peu influencée par le chlorambucil.

Cela nous entraine à poser la question : quel est le mode d'action du chlorambucil?

MODE D'ACTION DU CHLORAMBUCIL

Une revue de la littérature récente, accompagnée de quelques considérations personnelles que nous devons à S. KOCHMAN, nous permet de répondre au deux questions essentielles : l'action du chlorambucil est-elle réellement immuno-dépressive ? Quel est le point d'impact du chlorambucil ?

1) l'action du chlorambucil est-elle immuno-dépressive ?

C'est depuis TAYLOR, en 1950, que l'on parle des immuno-dépresseurs dans le traitement de la néphrose lipoïdique. L'indication de ces médications s'est étendue à des affections diverses, dont le point commun semble être une inhabituelle cortico-dépendance, voire une cortico-résistance. Dans la majorité des cas, les résultats ont justifié cette prescription sans que le mécanisme d'action ne fut pourtant élucidé.

Il faut remarquer qu'une immuno-dépression réelle n'a été observée chez l'animal qu'au prix de doses très supérieures à celle des cliniciens ; les travaux d'AMIEL (1) ; d'HALPERN (27) et de SCHWARTZ (54) démontrent parfaitement l'abolition d'hypersensibilité immédiate et retardée, mais pour une posologie sans commune mesure avec les prescriptions usuelles. De même, à de très hautes doses, des médications telles que les corticoïdes (ELLIOT) (21) ou même les salicylés et la quinine (GRISWOLD) (25) sont capables de créer une authentique dépression immunitaire, sans que l'on évoque pour autant ce pouvoir aux doses habituelles.

Dans une revue exhaustive des différents immuno-dépresseurs, (BERENBAUM) (5) indique la difficulté de l'interprétation du mécanisme de ces médicaments.

L'étude de la cinétique d'apparition des anticorps chez le sujet traité par les immuno-dépresseurs donne des résultats contradictoires :

- BRENT et MEDAWAR (9), chez le cobaye, étudiant la réaction greffe contre hôte, notent que les alkylants, même à très hautes doses (jusqu'à 20 mg par kilo) n'inhibent pas la réaction spécifique, mais ne font que s'opposer à la multiplication cellulaire locale de la réaction tardive.

- MITCHELL (41) chez les cancéreux signale la discrétion de la perturbation des tests d'hypersensibilité retardée, mais note une abolition complète de la synthèse des anticorps après introduction d'E. Coli et de toxines tétaniques. Toutefois, la reconnaissance immunitaire elle-même persisterait et le trouble ne serait que quantitatif, par inhibition de la multiplication des cellules productrices d'anticorps. Il faut remarquer qu'il s'agit de cancéreux.

- S. KOCHMANN (34) chez les malades atteints d'asthme bactérien, n'a pas retrouvé de telles perturbations après vaccination par le D.T.T.A.B. au 10e jour d'un traitement par le chlorambucil. Il observe une relative diminution de la synthèse des I g M, les I g G et le I g A restant à des taux normaux.

- Pour TUCK (61), une inhibition de la transformation lymphoblastique serait observée chez le cobaye par le Cyclophosphamide (Endoxan), mais à raison de 60 mg en 6 jours. D'un autre côté, nous-mêmes avons constaté que le T T L en présence de phytohémagglutinine, pris comme test d'hypersensibilité retardée, ne se modifiait pas de façon significative.

2) L'action immuno-dépressive du chlorambucil n'est donc pas évidente. Quel est donc le point d'impact du traitement par le chlorambucil ?

Il est nécessaire tout d'abord de rappeler les principaux éléments de la physiopathologie immunitaire de l'asthme.

Le lymphocyte est l'élément majeur de tous les phénomènes immunitaires. Depuis les travaux de MULLER, WOLFE et MEYER (43), on sait que les lymphocytes des organismes supérieurs appartiennent à deux lignées différentes, bien qu'aucun caractère cytologique ne permette de les distinguer. On oppose en effet le lymphocyte thymo-dépendant (T lymphocyte) qui dérive des cellules du thymus et le lymphocyte burso-dépendant (B lymphocyte) qui doit son origine à la bourse de Fabricius chez les oiseaux, organe dont on ignore l'homologue anatomique chez les mammifères. L'ablation sélective du thymus et de la bourse de Fabricius permet de dissocier les propriétés fondamentales de ces deux lignées lymphocytaires (GREAVES) (24) et de définir des critères de différenciation applicables aux lymphocytes humains (LANCE) (38). Il faut noter à ce sujet que l'étude soigneuse des déficits immunitaires néonataux chez l'homme cadre admirablement avec cette dualité d'origine et de fonction de la population lymphocytaire.

Les lymphocytes thymo-dépendants, dont la durée de vie est plus longue, sont le support de la mémoire immunitaire et des réactions d'hypersensibilité retardée, alors que les lymphocytes burso-dépendants sont responsables des réactions de type immédiat.

Lymphocyte : élément majeur de tous les phénomènes immunitaires

2 lignées (MUELLER, WOLFE et MEYER)

Oiseaux (GREAVES)	bourse de Favricius	Thymus
Mammifères		Thymus
Homme (LANCE)	Burso-dépendants B lymphocytes	Thymo dép. T. lymphoc.
Rôle	Hypersens. Immédiate et semi-retardée	retardée
		mémoire immunitaire

TABLEAU IV

L'antigène, à sa première introduction dans l'organisme, est capté par le macrophage et ainsi que le démontre une récente étude auto-radiographique, par certains lymphocytes DWYER et MAC KAY (20). L'antigène provoque alors la formation d'un anticorps de surface sur les lymphocytes relais, toujours thymo-dépendants, même pour les réponses de type immédiat (MOSIER et COPPLESON) (42), ces derniers, à leur tour, transmettent l'information aux lymphocytes immuno-compétents, burso ou thymo-dépendants, selon le type de réaction.

Ces lymphocytes, quelle que soit la lignée intéressée, évoluent alors vers des formes jeunes, de type blastique, à haut potentiel de multiplication,

- Pour l'hypersensibilité de type immédiat ou semi-retardé, les B lymphocytes, se transforment en B lymphoblastes qui donneront à leur tour des plasmocytes capables d'élaborer les différents types d'anticorps sériques, sont les réagines ou les précipitines.

- Pour l'hypersensibilité de type retardé, les T lymphoblastes se transformeront en T lymphocytes "informés" dont les fonctions multiples méritent une analyse détaillée :

- Certains deviennent des cellules cyto-toxiques "killer cells" (ROITT et GREAVES) (52), d'autres élaborent des médiateurs et peut-être des anticorps spécifiques sur lesquels nous reviendrons. Les liens de ces cellules avec le macrophage restent encore mystérieux.

Des cellules informées de chacune des deux lignées persisteraient au sein du pool circulant. Elles sont le support de la "mémoire immunitaire" lors de la réintroduction de l'antigène, ce dernier par l'intermédiaire du lymphocyte ou du macrophage, retrouve le lymphocyte informé, entrainant ainsi une réction dite secondaire, qui de ce fait est plus précoce et plus intense. C'est la réponse allergique qui ne sous-entend pas forcement de phénomène morbide.

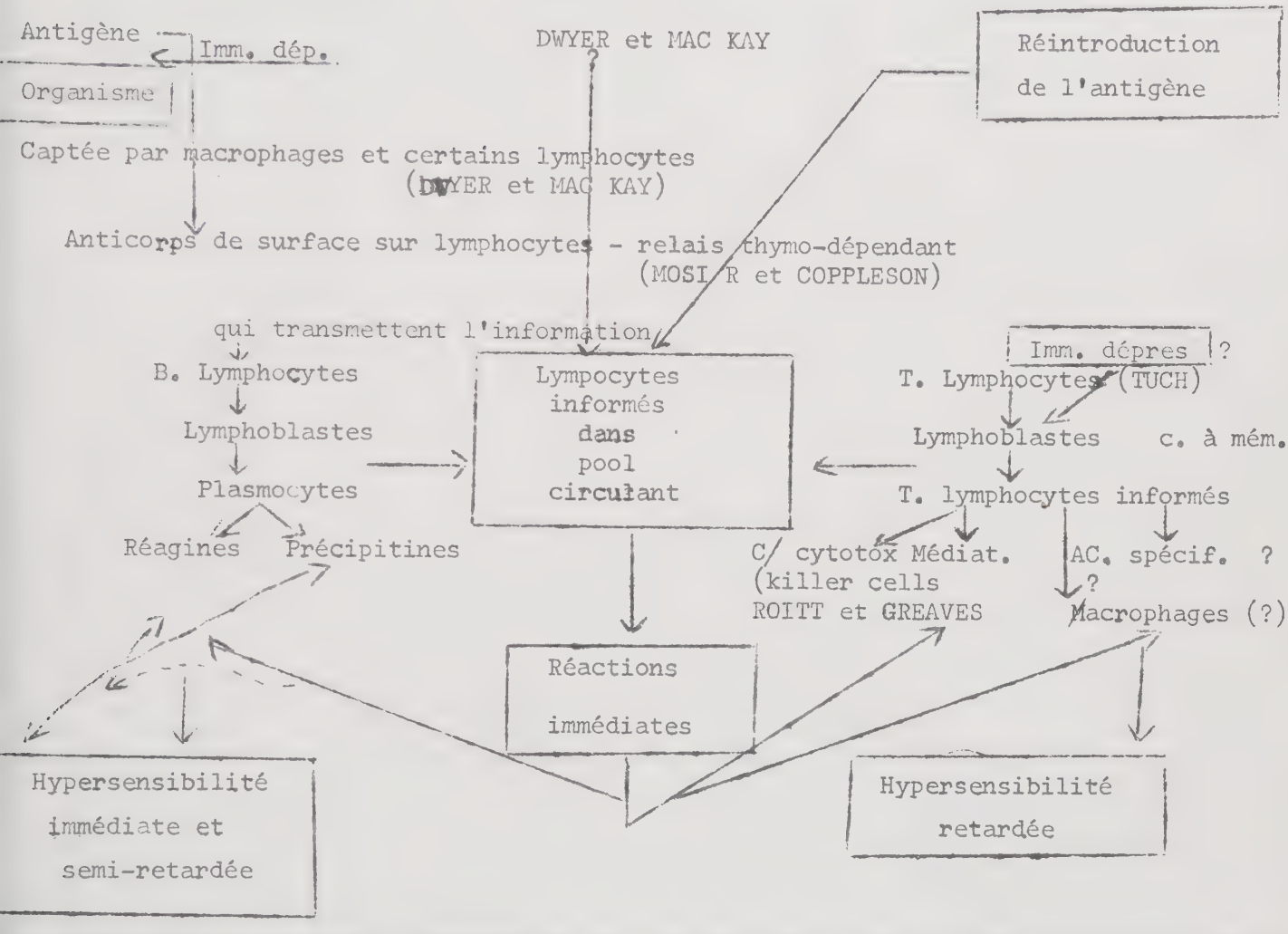

Antigène
Imm. dép.
Organisme
DWYER et MAC KAY
Réintroduction de l'antigène
Captée par macrophages et certains lymphocytes (DWYER et MAC KAY)
Anticorps de surface sur lymphocytes - relais thymo-dépendant (MOSIER et COPPLESON)
qui transmettent l'information
B. Lymphocytes
Lymphoblastes
Plasmocytes
Réagines
Précipitines
Lympocytes informés dans pool circulant
Imm. dépres ?
T. Lymphocytes (TUCH)
Lymphoblastes
c. à mém.
T. lymphocytes informés
C/ cytotox Médiat. (killer cells ROITT et GREAVES
AC. spécif. ?
Macrophages (?)
Réactions immédiates
Hypersensibilité immédiate et semi-retardée
Hypersensibilité retardée

TABLEAU V

[illegible]

Toutes les substances ne sont pas antigéniques chez le sujet normal. Certaines ne provoquent de réactions immunitaires que chez les sujets particulièrement prédisposés que sont les atopiques. C'est la réponse allergique au sens morbide du terme.

Envisageons les divers types d'hypersensibilités.

I) L'asthme allergique commun :

On sait que la réaction d'hypersensibilité immédiate, dite de type I de COOMBS, se caractérise par la présence d'un anticorps circulant et la libération de substances pharmacologiquement actives lors du conflit antigène-anticorps.

- La réaction immunitaire. Les anticorps.

Nous avons dit qu'après la première inhalation d'un antigène qui reste sans effet chez un individu normal, le sujet dit atopique avait la particularité d'élaborer des anticorps spécifiques appelés réagines. Il s'agit d'une immuno-globuline de constante de sédimentation 8 S, dont la spécificité serait portée par la chaîne lourde, les chaînes légères étant communes avec d'autres globulines.

Sur des critères de radioimmunofluorescence, de radio-diffusion et de neutralisation par des fractions sériques spécifiques, les réagines ont été définies comme appartenant à une classe de globulines particulières, qu'ISHIZAKA (31) a appelées I g E. Ces caractéristiques définies pour la réagine anti-ragweed, c'est-à-direanti-ambrosia, sont valables pour toutes les réagines quelle qu'en soit la spécificité. On peut provoquer in vitro la synthèse de réagines anti-pollens par des lymphocytes de sujets atopiques, si le milieu de culture contient l'allergène correspondant (BROSTOFF et JONATHAN) (10).

Lors de la réintroduction de l'antigène, ces réagines, sécrétées en petites quantités, vont se fixer électivement sur les membranes de certains éléments figurés, notamment les mastocytes et les basophiles qui, ainsi sensibilisés, libèrent à leur tour les médiateurs responsables des troubles constatés. Il faut insiter sur le fait que cette libération est liée à un phénomène

de membrane d'une cellule vivante et non à la lyse d'une cellule tuée. Cette libération nécessite en effet des conditions bien définies de pH, de température, de concentration ionique (Ca^{++} ; Mg^{++}) qui sont l'apanage des réactions actives (PETERSON) (48).

La sensibilisation préalable explique sans doute le phénomène signalé par LICHTENSTEIN (39) qui a constaté que les éosinophiles de sujets allergiques libéraient de l'histamine après contact in vitro avec le sérum de sujets normaux. Cette spécificité cellulaire n'est en fait qu'apparente, puisque secondaire à l'adsorption de la réagine spécifique.

Par contre, la démonstration de SHELLEY, à partir de basophiles d'une autres espèces animale, se heurte à l'obstacle de l'antigénicité propre des membranes cellulaires.

- Les médiateurs :

Outre l'héparine et l'acécholine, dont on ne connaît pas le mécanisme d'action exact dans la crise d'asthme, quatre agents bronchoconstricteurs ont été relévés (AUSTEN et HUMPHREY) (2).

a) L'histamine, isolée par DALE qui en a reconnu la responsabilité dès 1910, est libérée par les mastocytes et les basophiles, nombreux dans la circulation pulmonaire. Toutefois, les cellules de l'endothélium vasculaire pourraient également libérer leur histamine par un phénomène comparable (SCHAYER) (52)

b) La "Slow Reacting Substance", SRS, bronchoconstricteur d'action lente, est un acide gras insaturé, connu depuis les travaux de FELDBERG (1938), qui provient de la dénaturation d'une lécithine sérique par un enzyme spécifique activée lors du conflit immunitaire.

c) La bradykinine, Kallicine de FREY (1930) est un peptide à 9 acides aminés ; elle est également libérée par un enzyme spécifique à partir d'un précurseur sérique.

d) La sérotonine (HUMPHREY) (1955) serait dépourvue d'action chez l'homme sa responsabilité n'étant établie que pour le bronchospasme du lapin.

- La neutralisation des médiateurs.

Les agents pharmacodynamiques étant responsables du bronchospasme, il est bien évident que les troubles constatés seront d'autant plus importants que le sujet neutralisera mal ces différents médiateurs. Depuis les travaux de PARROT, on connaît le rôle d'une protéïne sérique capable de s'opposer à l'action de l'histamine. Ce pouvoir "histaminopexique", dont la détermination est délicate, serait diminué chez les sujets atopiques. La protéïne spécifique, appelée plasmapexine, serait une gammaglobuline pour PARROT et LABORDE (45) comme pour DIRTCHEV et FRANKLAND (33), d'autres dont GUIRGIS (26), penchant pour une alpha 2-globuline. Le traitement de désensibilisation vise à provoquer la formation d'anticorps bloquants dont l'affinité pour l'antigène sera supérieure à celle des réagines. La rencontre antigène-anticorps bloquant ne libère pas de médiateurs et sa substitution à la réaction antigène-réagine évite le bronchospasme. Les anticorps bloquants apparaissent tout aussi bien chez le sujet normal que chez le sujet atopique, par un processus comparable à une vaccination antimicrobienne.

Quant au anti-histaminiques de synthèse, on imagine bien à quel niveau ils agissent, empêchant la libération de l'histamine.

	HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE TYPE I	HYPERSENSIBILITE SEMI-RETARDEE TYPE III	HYPERSENSIBILITE RETARDEE TYPE IV
Réaction Immunitaire	Reagines Immunoglobulines 8S Ig E (ISHIZAKA) DES	Réagines précipitines	Pas d'anticorps circulants mais Ig X (WAKSMAN) ou ARN du T. Lympho. (THOR et DRAY)
	CONFLIT ANTIGENE-ANTICORPS	CONFLIT ANTIGENE-ANTICORPS	CONFLITS ANTIGENE-ANTICORPS
Médiateurs	Se fixent sur les membranes des mastocytes et basophiles Heparine et Acécoline AH AUSTEN et HUMPHREY - Histamine (DALE) - SRS Slow reacting subst. (FELDBERG) - Bradykinine (Kallicine FREY) - Sérotonine (HUMPFREY)		- M I F Migration inhibitory factor (BERNETT et BLOOM) active les macrophages ? - L N P F Lymphnode permeability factor (WILLOUGHBY) (propriétés comparées à Histamine)
Résultat	SPASME, OEDEME, HYPERSECRETION CHOC ANAPHYLACTIQUE	Activation coagulation intravasc. (ROBBINS) OEDEME par microthromboses diffuses	Manifestations infiltratives locales SPASME - OEDEME ? Accumulation périvasculaire de mononucléaires
Neutralisation des médiateurs	- Plasmapexine ?		

TABLEAU VI

DIFFERENTS TYPES D'HYPERSENSIBILITES

II) L'ASTHME SEMI-RETARDE :

L'hypersensibilité de type III de COOMBS est caractérisée par la localisation intravasculaire des complexes antigène-anticorps. A côté de certains asthmes réaginiques, d'origine fungique, les travaux de PEPYS ont permis d'individualiser une catégorie particulière d'asthme, survenant plusieurs heures après l'exposition au foin moisi, avec présence de précipitines sériques dirigées contre les antigènes d'un actimomycète thermophile, Thermopolyspora polyspora. L'immuno-électrophorèse objective jusqu'à trois arcs spécifiques que l'on retrouve quelquefois chez les fermiers ne présentant aucun trouble.

Des précipitines du même type ont été signalées contre les excréments aviaires chez les éleveurs d'oiseaux (REED) (49), contre des antigènes végétaux chez les travailleurs du sisal, du café, de la canne à sucre et contre des antigènes de posthypophyse chez des sujets atteints de diabéteinsipide traités par l'inhalation d'extraits pituitaires (PEPYS) (46).Citons à cet égard les travaux en France de MOLINA.

Il faut remarquer que ces précipitines apparaissent même chez des sujets qui ne sont pas atopiques et qui ne présentent pas de manifestations de dyspnée asthmatiforme. Il a été proposé de considérer ces phénoménes de dyspnée paroxystique comme liées à l'intervention préalable d'anticorps réaginiques dont le mode d'action serait le même que pour l'asthme allergique commun.

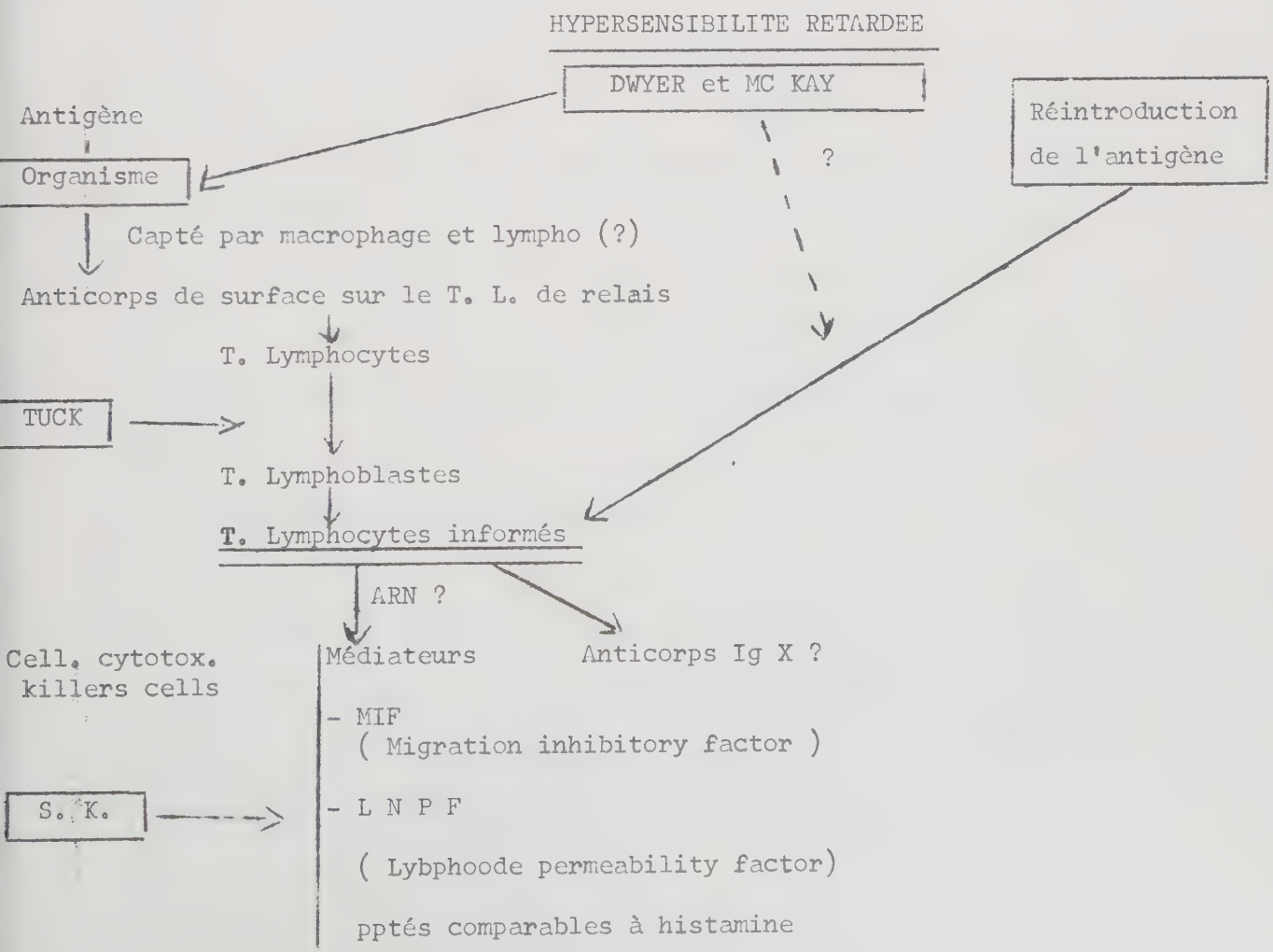
Les phénomènes s'apparentent à la nécrose locale observée en 1903 par ARTHUS après l'injection réitérée de sérum de cheval chez le lapin. L'expérience de SCHWARTZMAN (1928) évoque un mécanisme comparable pour l'infiltrat microbien. Dans tous les cas, on observe en effet une thrombose locale des petits vaisseaux et cette thrombose est probablement due à l'activation de

la coagulation intravasculaire par le complexe antigène-anticorps (ROBBINS) (51). Les phénomènes de coagulation intravasculaire disséminée, décrits par HARDAWAY (29), correspondent à ce type d'hypersensibilité et expliquent parfaitement l'aspect et la physiopathologie des lésions. L'inhalation de l'antigène dès sa rencontre avec l'anticorps sérique induit une coagulation locale provoquant l'oedème bronchioalvéolaire par microthromboses diffuses.

III) L'ASTHME BACTERIEN

Il est dû à une hypersensibilité retardée du type IV pour COOMBS.

TABLEAU VII



- La réaction immunitaire.

L'introduction de l'allergène dans l'organisme induit la multiplication de T lymphocytes immuno-compétents, sans libération d'anticorps circulants. Cette absence d'anticorps n'exclut pas l'élaboration d'une éventuelle I g X, produite en trop petites quantités pour être décelable par les moyens actuels (WAKSMAN) (62). Une telle I g X aurait le mérite d'expliquer la transmissions expérimentale de l'allergie à un sujet neuf par les leucocytes d'un sujet sensibilisé. Toutefois, cette capacité informative pourrait être directement induite par l'ARN de ce T lymphocyte, sans le relais d'une éventuelle globuline (THOR et DRAY) (59).

- Les médiateurs :

La réintroduction de l'antigène va provoquer la production d'au moins deux médiateurs qui rendent compte des manifestations infiltratives locales.

a) Le Migration inhibitory factor, MIF, facteur inhibant la migration, rend "collants" les lymphocytes. Il empêche leur migration normale à travers l'endothélium capillaire et provoque leur accumulation au siège de la lésion. La démonstration du phénomène a pu être faite in vivo et in vitro (BERNETT et BLOOM) (7) et peut constituer un test spécifique d'hypersensibilité (THOR et JUREZIZ) (60). Le MIF ayant un haut pouvoir cytophile, sa mise en évidence est difficile (BARTFELD) (3), il s'agirait d'une protéine de poids moléculaire proche de 70 000. Le MIF aurait également la propriété d'activer les macrophages dont on connaît le rôle majeur dans toutes les réactions d'hypersensibilité retardée (DUMONDE) (19). Toutefois, l'activité spécifique, du macrophage pourrait être liée à un anticorps spécifique, adsorbé ou élaboré (NELSON et BOYDEN) (44). La migration des macrophages est en effet un phénomène spécifique que l'on peut

induire in vitro par les lymphocytes sensibilisés (BARTFELDet ATOYNOTAN) (4), mais il se peut également que les macrophages "informés" ne soient qu'une forme de différenciation du lymphocyte (FURTH et COHN) (23), ainsi que l'avait proposé METCHNIKOFF.

b) Le Lymphnode permeability factor, LNPF, facteur perméabilité lymphatique, est de type ARN (BOUGHTON) (8) isolé en traitant les lymphocytes par ultrasons par WILLOUGHBY (63). Ses propriétés pharmacodynamiques sont comparables à celles de l'histamine. Ainsi, les mécanismes de l'asthme bactérien ne seraient pas foncièrement différents de ceux de l'asthme allergique commun, l'on pourrait poursuivre l'analogie en considérant les médications dites immuno-dépressives prescrites dans l'hypersensibilité retardée comme l'homologue des anti-histaminiques dans l'hypersensibilité immédiate. Nous y reviendrons.

Le schéma que nous venons de donner, nous permet d'envisager clairement le point d'impact de la médication dite immuno-dépressive.

- Nous avons déjà parlé de l'hypothèse de TUCK (1967). Cet auteur observe une inhibition de la transformation lymphoblastique, mais chez le cobaye et pour une dose très importante. Nous avons discuté cette action chez l'homme.

- Récemment, DWYER et MAC KAY (1970) ont constaté chez un malade traitée par la cyclophosphamide l'absence totale de pénétration de l'antigène marqué au sein du lymphocyte circulant. Ce qui est vrai pour la première pénétration de l'antigène pourrait être invoqué également lors de la réintroduction de l'antigène dans l'organisme. Cette observation, qui apporte une explication cohérente mériterait donc d'être confirmée.

Si l'une et l'autre de ces deux hypothèses était confirmée, on pourrait penser que le traitement alkylant n'est pas spécifique. Il agirait dans les divers types d'hypersensibilisation.

- En fait, des travaux actuellement encours, poursuivie par S. KOCHMAN, font penser que le chlorambucil entraînerait une diminution de la synthèse de médiateurs propres à l'hypersensibilité retardée et particulièrement du facteur de perméabilité lymphatique, LNPF. De ce fait on conçoit que l'action de la médication alkylante ne soit pas immuno-dépressive au sens propre du terme.

CONCLUSION

:-:-:-:-

Notre expérience du traitement de l'asthme par le chlorambucil a concerné 32 malades dont 29 ont été suivis d'une façon prolongée.

L'étude précise des cas cliniques traités nous a permis de constater que les bons résultats étaient obtenus dans les asthmes liés à une hypersensibilité retardée d'origine bactérienne. Par contre les asthmes infectieux, c'est-à-dire, contemporains d'une infection respiratoire aiguë ou subaiguë sont à éliminer. Dès lors les résultats sont très encourageants : 19 guérisons sur 25 malades, les traitements des asthmes infectieux s'étant soldé par des échecs.

On sait encore peu de choses du mode d'action du chlorambucil, mais on peut penser que son action dans le cadre du traitement de l'asthme bactérien n'est pas immuno-dépressive et que le point d'impact est à la libération d'un médiateur propre à l'asthme bactérien, le facteur de perméabilité lymphatique, LNPF. Il semble donc que l'on doive exclure du traitement par le chlorambucil, les asthmes avec anticorps circulants, réagines ou précipitines.

Bien que dans d'autres disciplines que l'asthmologie et en particulier en rhumatologie, l'on ait observé des accidents graves, notre expérience nous a montré que dans notre série de malades, 32 cas dont 29 sujets suivis d'une façon prolongée, le chlorambucil ne s'est pas comporté comme une médication dangereuse.

Vu, le Président de thèse,

Jean-Marie DUBOIS DE MONTREYNAUD

Vu et permis d'imprimer,

Le Doyen de la Faculté Mixte

de Médecine et de Pharmacie de Reims.

Henri EZES

BIBLIOGRAPHIE

-:-:-:-:-

1 - AMIEL J. L. - Sensibilisation à la 6 Mercaptopurine et à la Méthyl hydrazine de cellules fabriquant les anticorps 19 S et 7 S contre les globules rouges hétérospécifiques. Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 1967, 10, 818-821.

2 - AUSTEN F. K. et HUMPHREY J. H. - In vitro studies of the mechanism of anaphylaxis. Advances in Immunology, 1963, 3, 3-84.

3 - BARTFELD H. - Cytophilic nature of migration inhibitory factor associated with delayed hypersensitivity. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1969, 130, 497-501.

4 - BARTFELD H., ATOYNOTAN T. et KELLY R. - Delayed hypersensitivity studies with a modified capillars migration culture system. Transplantation, 1969, 7, 242-245.

5 - BEDOISEAU M. - Les thérapeutiques à visée immuno-suppressive dans la polyarthrite rhumatoïde. Résultat du traitement par le chlorambucil, de 40 malades. Thèse de méd. Paris, 1966, 48 p. dact.

6 - BERENBAUM M. C. - Immunosuppressive agents and allogenic transplantation J. Clin. Path. 1967, 20, 471-498.

7 - BERNETT B. et BLOOM B. R. - Reactions in vivo and in vitro produced by a soluble substance associated with delayed type hypersensitivity. Proc. Nat. Acad. Sci., 1968, 59, 756-762.

8 - BOUGHTON B. - Properties of a permeability factor from lymph node cells and its relationship to ribonucleic acid. Int. Arch. Allerg., 1965, 27, 275-288.

9 - BRENT L. et MEDWAR P. B. - Cellular immunity and the homograft reaction. Med. Bull., 1967, 23, 55-59.

10 - BROSTOFF K., JOANATHAN M., GREAVES F. et ROITT J. M. - I g E in lymphoïd cells from pollen stimulated cultures. Lancet, 1969, 1, 803-805.

11 - COOMBS R.R.A. et GELL P.G.H. - Clinical aspects of immunology. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1968.

12 - DESHAYES P. et GOGNY J. C. - Le traitement des immuno-dépresseurs dans la polyarthrite rhumatoïde. Gaz. Méd. France, 1968, 75, 4735-4744.

13 - DORFMANN H. et DREYFUS F. - Les immuno-dépresseur en rhumatologie. Cahiers du collège de Méd. (Europa Médicale) 1969, 10, 1014-1016.

14 - DUBOIS DE MONTREYNAUD J. M., DOCO, KOCHMAN S., CHARREIRE J. et FONDEVILLE D. - Intérêt dans le traitement des asthmes par hypersensibilité retardée d'une médication à effet immuno-dépresseur, le chlorambucil. Expérience personelle portant sur 21 cas, Thérapie, 1968, 23, 979-985.

15 - DUBOIS DE MONTREYNAUD J. M., DOCO, KOCHMAN S., CHARREIRE et FONDEVILLE D. - Intérêt dans le traitement de certains asthmes d'une médication à effet immuno-dépresseur, le chlorambucil, expérience personnelle. Ann. méd. de Reims 1968, 5, 293-296.

16 - DUBOIS DE MONTREYNAUD J. M., FONDEVILLE D., KOCHMAN S. et DOCO - L'asthme bactérien. Ann. méd. de Reims, 1969, 6, 131-137.

17 - DUBOIS DE MONTREYNAUD J. M., JACQUINET A. et VIDAL J. - Résultats bénéfiques puis maléfiques de certaines médications sympathomimétiques d'usage courant. Soc. Franç. d'Allergie. Paris, 1969, 17, 2.

18 - DUBOIS DE MONTREYNAUD J. M., KOCHMAN S., CHARREIRE J., FONDEVILLE, HOULON J. et DOCO - Action dans l'asthme d'une association à effet prolongé de racéphédrine, théophylline et phénobarbital, étude de 400 observations. Thérapie, 1968, 23, 979-985.

19 - DUMONDE D. C. - The role of the macrophage in delayed hepersensitivity. Brit. Méd. Bull. 1967, 23, 9-14.

20 - DWYER J. M. et MAC KAY S. K. - Antigen binding lymphocytes in human blood. Lancet, 1970. 1, 164-167.

21 - ELLIOTT E. V. et SINCLAIR N. R. - Effect of cortisone acetate on 19 S and 7 S hemolysine antibodies. Immulogy, 1968, 15, 643-657.

22 - EISENBETH R. et OBERLING F. - Le traitement par les immuno-suppresseurs de certaines rectocolites hémorragiques et purulentes. Le rôle éventuel des lymphocytes. Press. méd. 1969, 77, 2141-2142.

23 - FURTH R. et COHN Z. A. - The origin and kinitics of monoclear phagocytes. J. exp. Méd., 1968, 128, 415-435.

24 - GREAVES M. F. - Effect of bursectomy and thymectomy on the response of chicken blood lymphocyte to PHA. Nature, 1968, 220, 293-295.

25 - GRISWOLD A., DON E. et ADWIN W. - Immunosuppressant effect of salisylate and quinine on antibody forming cells. Eur. J. Pharmacol., 1969, 6, 56-60.

26 - GUIRGIS H. M. - Separation of an histamine binding fraction from norma human serum. Int. Arch. of Allergy, 1967, 31, 587-593.

27 - HALPERN B. N. et DUBOIS DE MONTREYNAUD J. M. - Une allergie redoutable : l'asthme à l'aspirine, P. 5, in Acquisions Médicales récentes, Paris, Expansion éd. 1965.

28 - HALPERN B., GUYEN N., KY T., HAZARD J., LAGRUE G. et LAVACQUERIE F. - Essai de traitement des asthmes sévères et des bronchopneumopathies chroniques par un agent alkylant : le chlorambucil. in Les immunodépresseurs applications cliniques. L'expansion, ed. 1970, 136-147.

29 - HALPERN B. N., LAGRUE et BARIETY J. - Recherches sur les néphrites hétéro-immunes expérimentales, prévention par les agents immuno-dépresseurs et par certains anti-coagulants. Path. Biol., 1967, 15, 373-377.

30 - HARDAWAY R. M. - Syndromes of disseminated intravascular coagulation. 1966, C. Thomas ed., Springfield.

31 - ISHIZAKA K., ISHIZAKA T. et HORNBROOK M. - Physicochemical properties of human reaginic antibodies. J. of Immun, 1966, 97, 75-85.

32 - KAHN M. F. - Les immunodépresseurs dans les affections rhumatismales. Press. méd., 1967, 75, 1181-1184.

33 - KIRTCHEV P. et FRANKLAND A. W. - The histamine binding power of human serum. Acta Allergol., 1965, 20, 153-159.

34 - KOCHMAN S. et CHARREIRE J. - Remarques sur l'action du chlorambucil sur les lymphocytes et sur la synthèse des anticorps lors du traitement des asthmes bactériens. Communic. aux 8e journées Provinciales d'Allergie, Nancy, 1969. in - les immuno-dépresseurs, applications cliniques. L'expansion éd. Paris, 1970.

35 - LAGRUE G. et BARIETY J. - Intérêt des immuno-dépresseurs en pédiatrie. Vie méd. 1967, 48, 901-914.

36 - LAGRUE G., BARIETY J., CANLORBE P., VASSAL J. et MILLIEZ P. - La chimio-thérapie dite immuno-dépressive dans les syndromes néphrotiques primitifs de l'enfant. Press. méd. 1967, 75, 1773-1777.

37 - LAGRUE G., BARIETY J., HALPERN N. et MILLIEZ P. - Les immuno-dépresseurs en néphérologie, essai de traitement des glomérulopathies chroniques primitives. Press. méd., 1967, 75, 1779-1781.

38 - LANCE E. M. - Segregation of lymphocyte population through differencial migration. Nature, 1969, 221, 841-843.

39 - LICHTENSTEIN L. M. et OSLER A. G. - Histamine release from human leukocytes. J. Exp. Med. 1964, 120, 507-530.

40 - MESHAKA G., JACQUILLAT C. L. et SULTAN Y. - Les immuno-dépresseurs en hématologie. Press. méd. 1967, 75, 1653-1655.

41 - MITCHELL M. S., WADE M. E. et coll. - Immunosupressive effects of cytosine arabinoside and methotrexate in man. Ann. of Int. Med., 1969, 70, 535-547.

42 - MOISIER D. E. et COPPLESON L. W. - A three cell interaction required for the induction of the primary immune response invitro. Proc. Nat. Acad. Sc., 1968, 61, 542-547.

43 - MUELLER A. P., WOLFE H. R. et MEYER R. K. - Antibody production in bursectomized chickens. J. Immun., 1960, 85, 172.

44 - NELSON D. S. et BOYDEN S. V. - Macrophage cytophilic antibodies and delayed hypersensitivity. Brit. Med. Bull., 1967, 23, 15-20.

45 - PARROT J. L., LABORDE C., BURTIN G. et SAINDELLE A. - The allergic terrain. Ann. of Allergy, 1964, 22, 511-526.

46 - PEPYS J. - Réactions pulmonaires dues à l'inhalation d'antigénes organiques. Poumon cœur, 1966, 22, 241-249.

47 - PEPYS J. et JENKINS A. - Precipitin test in farmer's lung. Thorax, 1965, 20, 21-25.

48 - PETERSON R. - Laboratory models of reaginic allergy. Progr. Allergy, 1969, 13, 332-407.

49 - REED C. E., SOGHAN A. et BARBEE R. A. - Pigeon breeders lung. Jama, 1965, 193 261.

50 - RENIER J. C., DESHAYES P., BESSON J., BARAZER C. L., DELAHAYE D. et BREGEON C. H. - Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le chlorambucil. A propos de 48 observations. Press. méd.. 1967, 75, 2427-2430.

51 - ROBBINS J. M., GREAVES M. F., TORRIGIANI G. et BROSTOFF J. - The cellular basis of immunological responses. Lancet, 1969, 2, 367-371.

52 - SCHAYER R. W. - Relationship of stress induced histicine decarboxylase to circulatory homeostaxis and shock. Science, 1960, 131, 226-227.

SCHXARTZ R. et DOREL Y. - Inhibition of immadiate and delayed hypersensitivity in the rabbit by 6 mercaptopurine. J. Immunol. 1964, 22, 754-761.

SERFATI J. C. - Asthme à l'Aspirine. Thèse de méd. Paris 1963.

DE SEZE S. et KAHN M. F. - L'association des produits à action cytolytique aux corticoïdes dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques. Emploi du chlorambucil. Réunion à Aix- les - Bains, 1964.

DE SEZE S., KAHN M. F., DEBREYRE N., CAYLA G. et LISFRANC S. - Evolution favoralbe d'un cas d'angéîte nécrosante survenue aux cours d'une polyarthrite rhumatoïde et traité par pénicilline et chlorambucil. Rev. Rhum. 1965, 5, 259-262.

SIX B. - 80 cas de rhumatismes inflammatoires traités par la thérapeutique à visée immuno-dépressive (chlorambucil). Thèse de méd. Paris, 1968.

TAYLOR R., CORCORANA A. et PAGE I. - Treatment of the nephrotic syndrom with mitrogen mustard. J. Lab. Clin. Med.,1950, 36, 996.

THOR D. E. et DRAY S. - Conversion of human non sensitive lymphnode cells to sensitive cells with an RNA extract. J. of Immun., 1968, 101, 469-480.

THOE S. S., JUREZIZ R. E., VEACH S. R., MILLER E. et DRAY S. - Migration inhibitio factor released by antigen from human peripheral lymphocytes. Nature, 1968, 219, 755-757.

TUCK J. L. - Cytology of the induction et hypersensitivity. Brit Med. Bull. 1967, 23, 3-8.

WAKSMAN H. - Problèmes actuels de l'hypersensibilité retardée. Ann Inst. Pasteur, Paris, 1969, 116, 602-611.

WILLOUGHBY D.A., BOUGHTON B. and SCHLID H.O. - A factor capable of increasing vascular permeability present in lymphnode cells. Immunology, 1963, 6, 484.

TABLE DES MATIERES

- Introduction 3

- Classification de l'asthme 4

- Aspects cliniques de l'asthme bactérien 8

- Protocole expérimental 13

- Agent Thérapeutique 17

- Observations 19

- Etude des observations

I - Analyse des cas traités 115

. Age et sexe

. Répartition des observations en fonction de la forme clinique de l'asthme

II - Traitement 117

. Administration du chlorambucil

. Médications associées

. Tolérances et remarques diverses

III - Résultats du traitement 120

. Délai d'apparition de l'amélioration

. Durée de l'observation après arrêt du traitement

. l'étude des rechutes

. résultats selon la durée du traitement

. rapport avec la baisse leucocytaire et lymphocytaire.

. résultat selon la catégorie clinique traitée.

. résultat selon l'ancienneté de l'asthme

. résultat en fonction de la corticodépendance

- Discussion 130

- Mode d'action du chlorambucil 139

  . Physiopathologie immunitaire de l'asthme 141

  1) L'asthme allergique commun

  2) l'asthme semi-retardé

  3) l'asthme bactérien

- Conclusion 156